



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Gliomes de haut grade et syndrome de Lynch : une étude
descriptive rétrospective des cas diagnostiqués au CHU de Lille et
au CH de Valenciennes**

Présentée et soutenue publiquement le 18 septembre 2024 à 18h00
au Pôle Recherche
par **Hugo DUPREZ**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas REYNS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE

Monsieur le Docteur Anthony TURPIN

Monsieur le Docteur Afane BRAHIMI

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Enora VAULEON

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

1p19q	Bras court du chromosome 1 et bras long du chromosome 19
2-HG	2-hydroxyglutarate
ADN	Acide désoxyribonucléique
ANOCEF	Association des Neuro Oncologues d'Expression Française
DNA	Desoxyribonucleic acid
GBM	Glioblastome
HIF-1α	Facteur 1-alpha inductible par l'hypoxie
HNPCC	<i>Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HTIC	Hypertension intra-crânienne
IC95	Intervalle de confiance à 95%
IDH-1	Isocitrate déshydrogénase 1
IDH-2	Isocitrate déshydrogénase 2
IHC	Immunohistochimie
INCa	Institut National du Cancer
IR	Interquartile
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LS	Syndrome de Lynch
Mb	Mégabase
MMR	<i>MisMatch Repair</i>
MSI-H	Instabilité microsatellitaire élevée
MSI-L	Instabilité microsatellitaire faible
MSS	Stabilité microsatellitaire

NGS	<i>Next Generation Sequencing</i> (Séquencage Haut Débit)
NR	Non recherché
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAF	Polypose Adénomateuse Familiale
PARP	Poly(ADP-ribose) polymérase
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PDGF	Facteur de croissance dérivé des plaquettes
RER	Erreur de réplication
SNC	Système nerveux central
TF	Facteur tissulaire
TIAA	Taux d'incidence annuel ajusté à l'âge
TMAA	Taux de mortalité annuel ajusté à l'âge
TMZ	Témozolomide
VEGF	Facteur de croissance vasculaire endothélial
WHO	<i>World Health Organization</i>

Sommaire

Avertissement.....	2
Sigles.....	3
Sommaire	5
Préambule.....	9
Introduction.....	10
1 Les tumeurs cérébrales primitives.....	10
1.1 Généralités.....	10
1.2 Classification OMS 2021	11
2 Tumeurs gliales de l'adulte de haut grade (glioblastomes et astrocytomes de grade 4).....	12
2.1 Epidémiologie.....	12
2.1.1 Glioblastomes.....	13
2.1.2 Astrocytome de grade 4.....	15
2.1.3 Résumé des données épidémiologiques	16
2.2 Pathogénèse	16
2.2.1 Glioblastome.....	19
2.2.2 Astrocytome de grade 4.....	20
2.3 Clinique	22
2.4 Imagerie	24
2.5 Anatomopathologie et biologie moléculaire	25
2.6 Thérapeutiques et pronostic	27
2.6.1 Traitement de première ligne.....	28
2.6.2 Pronostic du traitement de première ligne	29
2.6.3 Traitement à la récurrence.....	30
2.6.4 Et les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ?	30
3 Syndrome de Lynch.....	33
3.1 Généralités	33
3.2 Physiopathologie	34
3.3 Epidémiologie.....	36
3.4 Diagnostic.....	37
3.4.1 L'analyse génétique	40
3.5 Thérapeutiques.....	41
3.6 Surveillance et prévention	44

4	Association tumeurs gliales de haut grade et syndrome de Lynch	45
4.1	Généralités	45
4.2	Epidémiologie	46
4.3	Charge mutationnelle	46
4.4	Thérapeutiques.....	47
4.4.1	Témozolomide	47
4.4.2	Immunothérapie	49
4.5	Critères d'adressage en oncogénétique	50
5	Objectifs de l'étude	51
	Article en Anglais.....	52
1	Introduction.....	52
2	Methods.....	53
2.1	Study population.....	53
2.2	Clinical data, radiological data, therapy data and survival data	53
2.3	Anatomopathological and immunohistochemistry.....	54
2.4	Molecular biology.....	54
2.5	Statistical analysis	55
3	Results	55
3.1	Case reports.....	55
3.1.1	Case 1	55
3.1.2	Case 2	56
3.1.3	Case 3	57
3.1.4	Case 4	57
3.1.5	Case 5	58
3.1.6	Case 6	58
3.2	Analysis of the cohort patients' characteristics	59
3.2.1	Clinical, radiological and genetic data.....	59
3.2.2	Anatomopathological and immunohistochemistry data	62
3.2.3	Molecular biology data	63
3.2.4	Therapeutic and survival data	65
4	Discussion	68
4.1	A new entity?	68
4.2	Therapy	70
4.2.1	Temozolomide	70
4.2.2	Immunotherapy	70

4.3	Mutational burden and tumor microenvironment	71
4.4	Survival data.....	72
4.5	Characterization of tumor MMR status	72
4.6	Criteria for referral to oncogenetics for Lynch syndrome	73
4.7	Strenghts and limitation of our study	75
4.8	Conclusion.....	75
Article en Français.....		76
1	Introduction.....	76
2	Matériels et méthodes	79
2.1	Population de l'étude	79
2.2	Données cliniques, radiologiques, thérapeutiques et de survie	80
2.3	Anatomopathologie et immunohistochimie	81
2.4	Biologie moléculaire	81
2.5	Analyses statistiques	83
3	Résultats	83
3.1	Rapport des cas	83
3.1.1	Cas 1	83
3.1.2	Cas 2	85
3.1.3	Cas 3	85
3.1.4	Cas 4	86
3.1.5	Cas 5	87
3.1.6	Cas 6	88
3.2	Analyse des caractéristiques des patients de la cohorte	89
3.2.1	Données cliniques, radiologiques et génétiques	89
3.2.2	Données anatomopathologiques et immunohistochimiques	93
3.2.3	Données de biologie moléculaire	94
3.2.4	Données thérapeutiques et de survie	97
4	Discussion	101
4.1	Une nouvelle entité ?.....	101
4.2	Thérapies	105
4.2.1	Le Témazolomide	105
4.2.2	L'immunothérapie	106
4.3	Charge mutationnelle et micro-environnement tumoral	108
4.4	Données de survie.....	109
4.5	Caractérisation du statut MMR tumoral	110

4.6	Les critères d'adressage en oncogénétique pour suspicion de LS.....	111
4.7	Les forces et limites de l'étude	114
4.8	Ouverture	114
	Conclusion en français	116
	Liste des tables.....	117
	Liste des figures	118
	Références	120
	Annexe 1	130
	Annexe 2	131

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussions)
- L'article en français, qui reprend pour l'essentiel celui en anglais

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

Introduction

1 Les tumeurs cérébrales primitives

1.1 Généralités

Les tumeurs du système nerveux central (SNC) peuvent être :

- **Primitives**, issues de cellules du système nerveux central.
- **Secondaires**, issues de cellules cancéreuses d'un autre organe, correspondant à des métastases. Elles représentent plus de 50% des tumeurs intracrâniennes. Les tumeurs primitives les plus fréquemment en cause sont : le poumon (20 à 45% des patients développeront des métastases), le sein (5 à 30%) et le mélanome (40 à 60%) [1].

Parmi les **tumeurs primitives du SNC**, dont le taux d'incidence annuel ajusté à l'âge (TIAA) est d'environ 25 pour 100 000 habitants, celles-ci peuvent être :

- **Bénignes** avec un TIAA d'environ 18 pour 100 000 habitants.
- **Malignes** avec un TIAA d'environ 5 à 7 pour 100 000 habitants.

Leur incidence est en augmentation, avec un possible biais lié à l'amélioration des techniques de diagnostic. L'âge médian au diagnostic pour l'ensemble des tumeurs primitives du SNC est de 61 ans avec un sex-ratio de 1,4 :1 en faveur des femmes [2–4].

En France, selon les données de 2018 de l'Institut National du Cancer (INCa), le TIAA des tumeurs malignes primitives du SNC est de 4,5 pour 100 000 pour les femmes et 5,7 pour 100 000 pour les hommes, avec un taux de mortalité annuel ajusté à l'âge (TMAA) respectivement de 2,7 et 4,3, restant stable sur la période 1990-2018 [5].

1.2 Classification OMS 2021

La nomenclature des tumeurs du SNC est réalisée selon une classification internationale sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en constante évolution, dont la dernière version date de 2021 [6]. La classification se fait selon le type tumoral et le grade le cas échéant.

Cette classification de 2021 est novatrice par l'introduction généralisée de la biologie moléculaire, en sus des données issues de l'analyse anatomopathologique, permettant de réaliser un « diagnostic intégré » des tumeurs primitives du SNC. On utilise ainsi des marqueurs moléculaires, pouvant être des pertes ou gains chromosomiques, des altérations de gènes (mutation, fusion, ...), mais aussi plus récemment le profil de méthylation de l'épigénome de l'ADN tumoral (méthylome). Ce profil de méthylation correspond aux modifications de l'épigénome, avec l'ajout ou le retrait de groupes méthyles (CH₃) sur les cytosines des dinucléotides de cytosine et guanine (CpG) grâce aux enzymes de la famille des ADN méthyltransférases, permettant l'activation ou la répression de certains gènes pouvant intervenir dans le développement tumoral. Ainsi, il a été démontré l'intérêt et la reproductibilité du méthylome, correspondant au profil de méthylation acquis par la tumeur, mis en rapport avec les caractéristiques de la cellule d'origine [7].

Cet ensemble d'avancées techniques a permis une simplification de la classification, notamment pour les **gliomes diffus de l'adulte** en passant de 15 à 3 entités avec :

- **Les astrocytomes**, présentant une morphologie gliale, avec une mutation dans le gène isocitrate déshydrogénase 1 (IDH-1) ou gène isocitrate déshydrogénase 2 (IDH-2). Il existe 3 grades de 2 à 4, et nous évoquerons ci-après uniquement le grade 4.

- **Les oligodendrogliomes**, présentant une morphologie gliale, à tendance oligodendrogliale, avec une mutation dans le gène IDH-1 ou IDH-2, une co-délétion du bras court du chromosome 1 et du bras long du chromosome 19 (1p19q). Il existe 2 grades, 2 et 3, que nous ne développerons pas dans la suite de ce travail.
- **Les glioblastomes (GBM)**, présentant une morphologie gliale en général peu différenciée, avec l'absence de mutation dans le gène IDH-1 ou IDH-2 (IDH sauvage). Ils sont forcément de grade 4.

2 Tumeurs gliales de l'adulte de haut grade (glioblastomes et astrocytomes de grade 4)

2.1 Epidémiologie

Tout d'abord, il est nécessaire de préciser que dans la classification de l'OMS 2016, les GBMs et les astrocytomes de grade 4 étaient regroupés au sein de la même entité, avec uniquement une distinction sur la présence ou non d'une mutation IDH.

Les gliomes représentent 23,6% de l'ensemble des tumeurs primitives du SNC et environ 80% des tumeurs malignes primitives du SNC avec un TIAA de 4,45 pour 100 000 habitants. La grande majorité des gliomes sont de localisation sustentorielle avec par ordre décroissant la localisation frontale (27,4%), temporale (20,4%) et pariétale (11,6%). Dans les populations américaines, l'incidence des gliomes est environ 2 fois plus élevée dans les populations caucasiennes que dans les autres groupes ethniques [4].

Sur le plan des **facteurs de risque des gliomes**, les seuls mis en évidence sont :

- **Les syndromes génétiques** : La neurofibromatose de type 1, Syndrome de Li-Fraumeni, Syndrome de Lynch (LS), Sclérose Tubéreuse de Bourneville, Syndrome familial des naevus dysplasiques, la maladie d'Ollier, le syndrome de Rubinstein-Taybi
- **Les radiations ionisantes**, y compris à des doses utilisées dans le milieu médical, comme lors de radiothérapie du SNC.

Ces deux facteurs de risque ne concernent qu'une faible proportion de gliomes et aucun autre facteur de risque n'a été mis en évidence à l'heure actuelle, y compris l'étude des radiations non ionisantes comme les champs électromagnétiques lors de l'utilisation du téléphone portable. Une cohorte de 250 000 personnes est actuellement en cours dans plusieurs pays européens pour rechercher une association dans le cadre d'une exposition à long terme (supérieure à 25 ans) [3,8].

2.1.1 Glioblastomes

Selon les **données épidémiologiques aux Etats Unis de 2016 à 2020**, les GBMs représentent 50,9% des tumeurs malignes primitives du SNC et 60,2% de l'ensemble des gliomes. L'âge médian au diagnostic est de 65 ans (interquartile (IR) : 56-72), avec un sex-ratio de 1,5 :1 en faveur des hommes. Le TIAA est de 3,27 pour 100 000 habitants. Le taux de survie sur la période de 2001 à 2019, comprenant les GBMs IDH muté selon les anciennes classifications et correspondant désormais aux astrocytomes de grade 4, toutes prise en charge confondues est de :

- 41,5% à 1 an (Intervalle de confiance à 95% (IC95) : 41,2-41,8%)
- 6,7% à 5 ans (IC95 : 6,5-6,8%)
- 4,3% à 10 ans (IC95 : 4,1-4,4%). [4]

Les **données épidémiologiques européennes sont également antérieures à la classification OMS 2021** et ne distinguent pas les GBMs IDH muté ou IDH sauvage (sauf pour l'étude anglaise la plus récente [9]).

Deux études françaises de 2011 et 2017, rapportant respectivement les cas français de tumeurs cérébrales primitives SNC de 2004 à 2008 et de 2006 à 2011, retrouvent des données similaires avec un âge au diagnostic médian de 63 ans, avec sex-ratio de 1,45 :1 en faveur des hommes, et un TIAA de 3,33 pour 100 000 habitants [10,11].

Une étude anglaise de 2014, rapportant les cas anglais de GBMs de 2007 à 2011, retrouve aussi des données similaires avec un TIAA de 4,64 pour 100 000 habitants, un sex ratio de 1,5 :1 en faveur des hommes, avec un âge médian au diagnostic compris entre 60 et 64 ans. La survie, toutes prises en charge confondues, est à 1 an de 28,4% et à 5 ans de 3,4%. La localisation de la tumeur est préférentiellement frontale pour 24,9%, puis temporale pour 21,8% et pariétale pour 16,7% [12].

Une autre étude anglaise monocentrique de 2022 rapportant les cas anglais de GBMs de 2011 à 2015, selon la classification OMS 2016 et la prise en compte du statut IDH, retrouve un âge médian de 59 ans pour les GBMs avec une survie médiane de 8,9 mois, et un taux de survie à 12 mois de 40,7%, toutes prises en charge confondues [9].

L'ensemble de ces données est concordant avec la **méta-analyse de cohorte de Ohgaki et Kleihues entreprise en 2013** faisant la distinction entre les GBMs IDH sauvages et mutés. Ainsi pour les GBMs IDH sauvages, on retrouve un âge médian entre 56 et 61 ans, un sex-ratio de 1,2 à 1,46 :1 en faveur des hommes, un TIAA de 3,51 pour 100 000 habitants et une survie globale médiane à 4,7 mois toutes prises

en charge confondues. La survie globale médiane est allongée de 15 mois en cas de réalisation d'une chirurgie suivie de radio-chimiothérapie. [13,14].

2.1.2 Astrocytome de grade 4

Selon les **données épidémiologiques aux Etats Unis de 2016 à 2020**, les astrocytomes de grade 4 ont un âge médian au diagnostic de 39 ans (IR : 31-54), avec un sex-ratio équilibré à 1 :1. Le TIAA est de 0,39 pour 100000 habitants [4].

L'étude anglaise de 2022 rapportant les cas de GBMs anglais de 2011 à 2015, reclassés selon l'OMS 2016 avec prise en compte du statut IDH retrouve un âge médian pour l'astrocytome de grade 4 de 49 ans, avec une survie médiane de 10,3 mois, toutes prises en charge confondues (significativement différente du groupe GBMs IDH sauvage avec *hazard ratio* (HR) de 0,64 (IC95 0,46-0,89) [9].

Dans la méta analyse de cohorte de Ohgaki et Kleihues entrepris en 2013, on retrouve pour l'astrocytome de grade 4 un âge médian de 32 à 48 ans, un sex-ratio de 1 à 1,12 :1 en faveur des hommes, un TIAA de 0,19 pour 100 000 habitants et une survie médiane de 7,8 mois, toutes prises en charge confondues, significativement plus élevée que pour les GBMs IDH sauvages ($p=0,003$). La survie médiane est allongée de 27,1 mois en cas de réalisation d'une chirurgie suivie de radio-chimiothérapie [13,14].

L'étude d'une cohorte chinoise de Kay Ka-Wai et al. reprenant les patients présentant un GBM IDH muté entre 2008 et 2017 retrouve un âge médian de 38 ans, un sex-ratio de 1,37 :1 en faveur des hommes et une survie médiane globale de 16,6 mois, toutes prises en charge confondues [15].

2.1.3 Résumé des données épidémiologiques

L'ensemble des données épidémiologiques énoncées ci-dessus est résumé dans la Table 1 ci-dessous.

Table 1 : Données épidémiologiques GBM et astrocytome de grade 4

	CBTRUS (2016-2020) [4]	Cohortes françaises (2004-2008 et 2006-2011) [10,11]	Cohortes anglaises (2007-2011 et 2011-2015) [9,12]	Meta cohorte internationale (avant 2011) [13,14]	Cohorte chinoise (2008-2017) [15]
Glioblastome					
Age médian (années)	65	63	60-64	56-61	NR
TIAA (pour 100000 habitants)	3,27	3,33	4,64	3,51	NR
Sex ratio (H/F)	1,5 :1	1,45 :1	1,5 :1	1,2-1,46 :1	NR
Survie à 1 an (%)	41,5	NR	40,7	NR	NR
Survie à 5 an (%)	6,7	NR	NR	NR	NR
Survie médiane (mois)	NR	NR	8,9	4,7	NR
Astrocytome de grade 4					
Age médian (années)	39	NR	49	32-48	38
TIAA (pour 100000 habitants)	0,39	NR	NR	0,19	NR
Sex-ratio (H/F)	1 :1	NR	NR	1-1,12 :1	1,37 :1
Survie médiane (mois)	NR	NR	10,3	7,8	16,6

NR : non recherché

TIAA : taux d'incidence annuel ajusté à l'âge

2.2 Pathogénèse

Le GBM ainsi que l'astrocytome de grade 4 font partie des gliomes diffus de l'adulte. Leur principale caractéristique repose sur leur capacité à **infiltrer le SNC**, notamment aux niveaux des tractus de la substance blanche, y compris au niveau des zones de communications interhémisphériques (commissure antérieure, fornix,

corps calleux, ...). Ils peuvent ainsi infiltrer les deux hémisphères. Ils sont également capables d'infiltrer la substance grise. Cette capacité infiltrative entraîne une **dissémination avec un gradient décroissant de la densité de cellules tumorales depuis le site initial**. Les mécanismes de cette dissémination sont **en lien avec le micro-environnement tumoral**, notamment via la sécrétion d'enzymes protéolytiques (métalloprotéinase, ...) dans la matrice extracellulaire. Il existe aussi des modifications des interactions avec la matrice extracellulaire via l'expression de récepteurs aux intégrines et une altération du cytosquelette cellulaire [16].

Au contraire, la **dissémination métastatique des gliomes diffus est une entité rare** et mal connue. Les cellules tumorales auraient une faible capacité à s'implanter et proliférer dans d'autres organes en raison des mécanismes immunitaires accrus en dehors du SNC. De plus, l'espérance de vie des patients reste faible, ne favorisant pas l'émergence de ces métastases [17].

Les autres caractéristiques connues des gliomes diffus de l'adulte de haut grade, et notamment de grade 4, sont :

- **La capacité de prolifération cellulaire**, notamment liée à une dysrégulation de la voie du cycle cellulaire RB1 et dépendant d'évènements cellulaires comme l'amplification CDK4/6, la délétion CDKN2A et/ou CDKN2B et l'inactivation de RB1 par délétion ou mutation [18].
- **La capacité apoptotique altérée**, notamment en lien avec des mutations inactivatrices de TP53, des délétions homozygotes de CDKN2A et/ou des amplifications de MDM2 ou MDM4 [18].
- **La capacité de prolifération vasculaire**, avec la prolifération endothéliocapillaire, secondaire à des phénomènes d'hypoxie, induisant notamment la production de facteur 1-alpha inductible par l'hypoxie (HIF-1 α),

qui entraîne une surexpression du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) [19].

- **La présence de nécrose cellulaire**, secondaire à une prolifération vasculaire anarchique, entraînant des malformations de la surface endoluminale avec des phénomènes thrombotiques. Ces phénomènes sont exacerbés par des facteurs pro-coagulants, comme le facteur tissulaire (TF). Ce dernier est d'autant plus présent dans le cadre d'un GBM contrairement à l'astrocytome de grade 4 où les foyers de nécroses sont en général moins présents. En effet, les astrocytomes de grade 4 présentent une hyperméthylation du gène F3 entraînant une sous-expression du TF. De plus, la production de D-2-hydroxyglutarate (D-2-HG), secondaire à la mutation IDH, inhibe l'agrégation plaquettaire [20].

L'environnement inflammatoire des tumeurs cérébrales fait l'objet d'études récentes uniquement et reste ainsi mal connu. Il a été mis en évidence que le **micro-environnement tumoral des gliomes est composé de macrophages résidents et de monocytes recrutés**. Le ratio entre ces 2 types cellulaires est significativement différent entre le GBM et l'astrocytome de grade 4 [21].

En revanche, dans le micro-environnement tumoral, on ne retrouve que **peu de lymphocytes T**, notamment pour les astrocytomes de grade 4, avec **principalement des lymphocytes T CD4+, FOXP3+ jouant un rôle de régulateur** et rendant les lymphocytes T CD8+ hypoactifs, grâce aux points de contrôle immunitaire, tel que le récepteur PD1, **et favorables au développement tumoral** [22]. *A contrario*, l'environnement des métastases cérébrales possède un plus grand nombre de lymphocytes, notamment dans le cadre du mélanome, pouvant expliquer la

différence d'efficacité des thérapies immunitaires entre les métastases cérébrales et les tumeurs gliales [21].

2.2.1 Glioblastome

Il a été mis en évidence la présence de mutations au niveau **des cellules souches neurales de la zone sous-ventriculaire intervenant dans la pathogénèse tumorale du GBM**. Celles-ci migrent secondairement dans d'autres zones cérébrales y compris à distance, contribuant ainsi au développement de GBM dans des régions cérébrales éloignées [23]. Il a, de plus, été mis en évidence une capacité de transformation maligne décroissante selon la différenciation cellulaire. Ainsi, cette transformation maligne est principalement secondaire aux cellules souches neurales [24].

Une autre problématique posée est de savoir si la tumorigenèse est secondaire à des cellules souches ayant acquis une signature cellulaire, ou alors, à des cellules neuronales qui se seraient dédifférenciées en cellules souches mais ayant conservé leur signature cellulaire d'origine. En effet, il a été mis en évidence **4 sous-types de signatures cellulaires**, en quantité variable et à des degrés de différenciation variable, au sein des GBMs :

- Les **cellules précurseurs neuronaux (NPC)**, avec principalement des amplifications de CDK4.
- Les **cellules précurseurs oligodendrogiales (OPC)**, avec principalement des amplifications de PDGFRA.
- Les **cellules précurseurs astrocytaires (AC)**, avec principalement des altérations de EGFR.
- Les **cellules précurseurs mésenchymateuses (MES)**, avec principalement des délétions du bras long du chromosome 5 et des altérations de NF1.

Ainsi, au cours du développement tumoral, **le GBM pourrait avoir une certaine plasticité et ainsi avoir des états de transitions entre les différents sous-types tumoraux**. Cela est lié à l'auto-renouvellement des cellules souches pouvant aller d'un sous-type cellulaire à l'autre, ce qui peut être un facteur d'échappement aux traitements, notamment les thérapies ciblées [25].

2.2.2 Astrocytome de grade 4

On retrouve dans la littérature des données discordantes entre les GBMs IDH sauvages et IDH mutés (correspondant au astrocytome de grade 4 selon la classification de l'OMS 2021). Ainsi, en cas d'astrocytome de grade 4, on retrouve , un âge au diagnostic plus jeune, un sex-ratio équilibré, une localisation tumorale préférentiellement frontale, une nécrose et une prolifération endothéliocapillaire en anatomopathologie moins présentes (50% versus 90% ; $p < 0,0001$), une présence accrue de cellules d'allure oligodendrogiales en anatomopathologie (54% versus 20% ; $p < 0,0001$), et une survie plus importante après chirurgie et radiochimiothérapie initiale (27,1 mois versus 11,3 mois ; $p < 0,0001$). L'ensemble de ces données fait évoquer une possible **origine cellulaire différente des GBMs IDH sauvage, avec une gliomagenèse différente** [13].

La mutation IDH1 ou IDH2 (IDH1/2) entraîne une moindre activité de l'enzyme isocitrate hydrogénase 1 qui participe habituellement au cycle de Krebs, entraînant une diminution de la conversion de l'isocitrate en α -kétoglutarate, avec une **augmentation de l'oncométabolite 2-hydroxyglutarate (2-HG)**. Cet oncométabolite entraîne une modification de méthylation des îlots CpG avec ainsi une modification de l'épigénétique et donc de l'expression des gènes. Ceci entraîne une **augmentation de HIF-1 α** dont nous avons vu les effets ci-dessus (paragraphe 2.2) sur la prolifération vasculaire, mais aussi des **altérations sur des protéines du**

collagène avec des anomalies sur la membrane basale pouvant jouer un rôle dans la progression tumorale [26].

La localisation préférentiellement frontale peut être potentiellement expliquée sur le plan biologique. En effet, la présence de la mutation IDH1/2 à travers son oncométabolite 2-HG entraîne une inhibition de la prolifération cellulaire. Dans des modèles ex vivo et in vivo, cette inhibition peut être levée par l'expression du gène GLUD2, qui encode la protéine glutamate déshydrogénase, impliquée dans l'homéostasie du glutamate. Or, l'expression du **gène GLUD2** chez l'Homme est uniquement présente dans le néocortex, **principalement dans le lobe frontal, restaurant la capacité proliférative des gliomes IDH mutés** [27,28].

L'analyse de la gliomagenèse met en évidence une origine cellulaire commune à l'ensemble des gliomes IDH mutés, avec des cellules souches neurales progénitrices, ayant des programmes de différenciation gliale communs. Il existe ensuite, selon les mutations génétiques et le micro-environnement tumoral, une différenciation :

- **De sous-type astrocytaire**, avec entre autres la présence de mutations TP53 et ATRX, et la présence accrue dans le micro-environnement tumoral de microglies/macrophages.
- **De sous-type oligodendrogliale**, en lien avec la co-délétion 1p19q, avec entre autres la perte CIC, entraînant une régulation négative GFAP, et la perte RHOC, impliquée dans la motilité et la forme cellulaire.

Il semble par ailleurs que la **prolifération des gliomes IDH mutés n'est possible qu'à un stade cellulaire indifférencié**. Ainsi, au sein de ces tumeurs il existe une hétérogénéité cellulaire avec des cellules différenciées et indifférenciées [29].

2.3 Clinique

La présentation clinique initiale des patients atteints de tumeur gliale de haut grade est variée, et s'installe en général progressivement sur quelques semaines à mois. Dans de rares cas, la symptomatologie peut être brutale (crise d'épilepsie inaugurale, accident vasculaire cérébral notamment hémorragique, ...). On note tout de même une apparition plus rapide des manifestations cliniques pour les GBMs, le plus souvent inférieure à 3 mois. Cela est probablement due à une prolifération cellulaire plus rapide entraînant une moindre possibilité de plasticité neuronale [14]. Les symptômes peuvent être entre autres [30] :

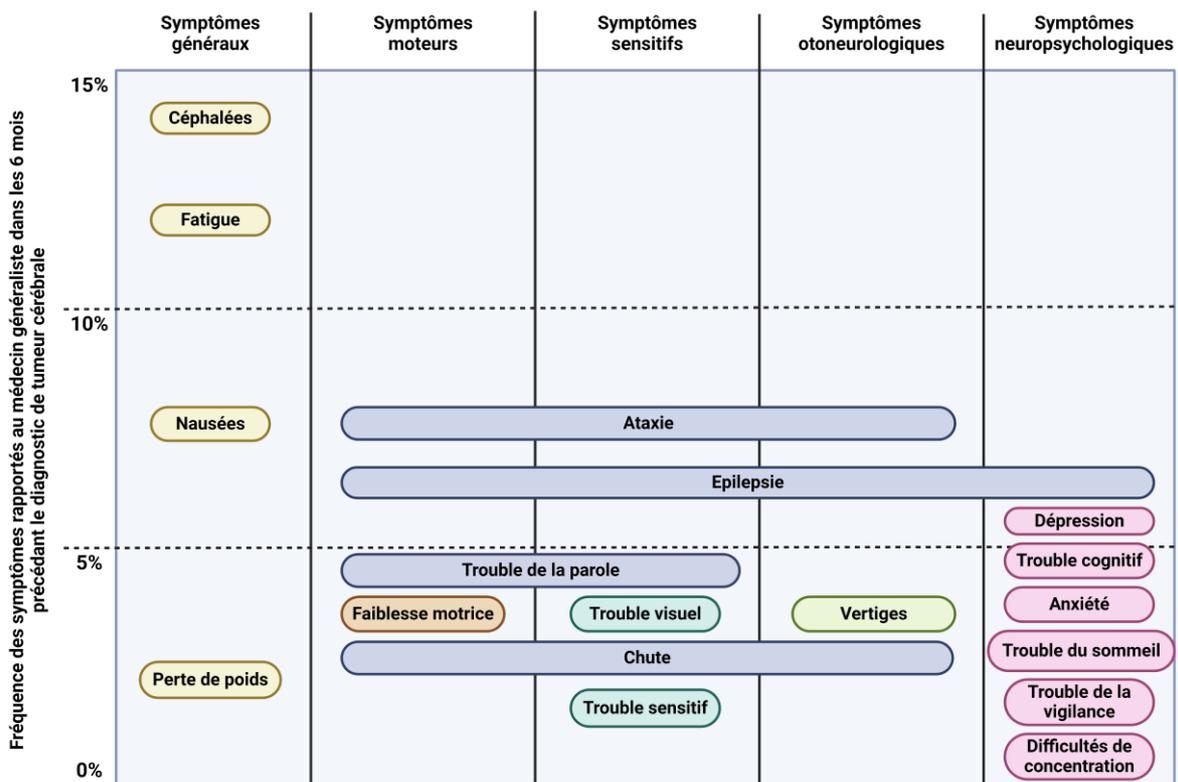
- **Un syndrome d'hypertension intracrânienne** (HTIC) avec présence de céphalées, troubles visuels (comme une diplopie par atteinte des nerfs abducens VI non localisatrice) et vomissements matinaux secondaires à l'effet de masse tumoral ;
- **Une crise d'épilepsie** focale, secondairement généralisée ou non. Par ailleurs, ces crises sont plus fréquentes en cas de tumeur astrocytaire qu'en cas de glioblastome (59-74% versus 18-34% ; $p < 0,001$). Ceci est due à une activité anormale du glutamate sur les récepteurs NMDA, secondaire à la présence d'une surexpression GLUD2, secondaire à la présence de l'oncométabolite 2-HG au travers de la mutation IDH1/2 [27,31] ;
- **Un déficit focalisé** en fonction de la région neuroanatomique atteinte, pouvant être moteur (avec la présence possible d'un syndrome pyramidal), sensitif, visuel, phasique (pouvant aller jusqu'à l'aphasie de Broca ou de Wernicke), cérébelleux (statique ou cinétique), ... ;
- **Une atteinte des fonctions cognitives supérieures**, pouvant être marqué par un déficit de l'attention, un syndrome frontal (désinhibition, apathie, un

syndrome d'allure dépressive, hyperoralité, actes auto ou hétéro agressifs, des phénomènes d'urination ou de défécation, ...), des troubles mnésiques, des troubles praxiques, une désorientation temporo spatiale, ... ;

- **Une asthénie**, avec ou sans altération de l'état général, avec ou sans perte de poids ;
- **Des céphalées inhabituelles isolées**, en général d'installation progressive, mais pouvant revêtir d'autres présentations ;
- **Des nausées ou vomissements isolés.**

Les principaux symptômes et leur fréquence, au cours des 6 mois précédents le diagnostic de tumeurs cérébrales, rapportés au médecin généraliste, sont repris dans la Figure 1.

Figure 1 : Fréquence des symptômes rapportés au médecin généraliste dans les 6 mois précédant le diagnostic de tumeur cérébrale / Illustration adaptée de McKinnon réalisé à l'aide du logiciel Biorender [30]



2.4 Imagerie

En présence de symptômes évocateurs de processus tumoral cérébral, il est indiqué de réaliser **une imagerie cérébrale**, dans un **délai rapide** (le guide de NICE indique un délai inférieur à 2 semaines [32]) . Le gold standard est une **imagerie par résonance magnétique (IRM), avec injection de gadolinium** (en cas de contre-indication à l'IRM, un scanner cérébral avec injection de produit de contraste peut être réalisé). Dans certains cas plus complexes, il est possible de s'aider de séquences complémentaires dans le cadre d'une **IRM multimodale**, avec notamment des séquences de perfusion ou de spectroscopie. Enfin, il est aussi possible pour affiner le diagnostic d'utiliser **l'imagerie nucléaire avec la tomographie par émission de positons (TEP)**, associée soit à du fluorodeoxyglucose (TEP-FDG), soit à de la fluorodopa (TEP-F-DOPA), ou encore à titre de recherche aux acides aminées [33].

Il n'est **pas possible de différencier en IRM les gliomes de haut grade, et notamment des astrocytomes de grade 4, et GBMs**. Classiquement, on note la présence d'un hyposignal en coefficient apparent de diffusion traduisant une hypercellularité, entouré d'un hypersignal périphérique traduisant un œdème vasogénique (que l'on retrouve en T2 Flair). On retrouve par ailleurs un hypersignal T2 Flair à distance traduisant l'infiltration tumorale. Le caractère de haut grade en imagerie se traduit par la présence de **prises de contraste** visibles en T1 avec injection de gadolinium et la **présence de nécrose** représentée par des remaniements hémorragiques sur une séquence T2 de susceptibilité magnétique. **Ces signes sont malheureusement inconstants, avec des gliomes de haut grade pouvant revêtir un aspect de bas grade en imagerie.**

L'imagerie multimodale peut apporter une aide avec la présence d'un **volume sanguin cérébral régional (rCBV) augmenté** en IRM de perfusion dans le cadre des gliomes de haut grade. La spectroscopie quant à elle permet de montrer une **augmentation du ratio choline** (marqueur de nécrose tumorale) **sur N-acetyl-aspartate** (marqueur de l'intégrité neuronale diminué par l'infiltration tumorale).

Pour nous aider à **différencier un astrocytome d'un glioblastome**, comme nous l'avons vu plus haut (Section 2.2.2), les gliomes IDH mutés ont une **localisation préférentiellement frontale** contrairement au glioblastome. On peut aussi retrouver en imagerie multimodale, avec la spectroscopie, la présence d'un **pic de l'oncométabolite 2-HG**, mais avec un risque de faux positif dans le cadre de glioblastome, estimé selon une étude à 21% [34].

2.5 Anatomopathologie et biologie moléculaire

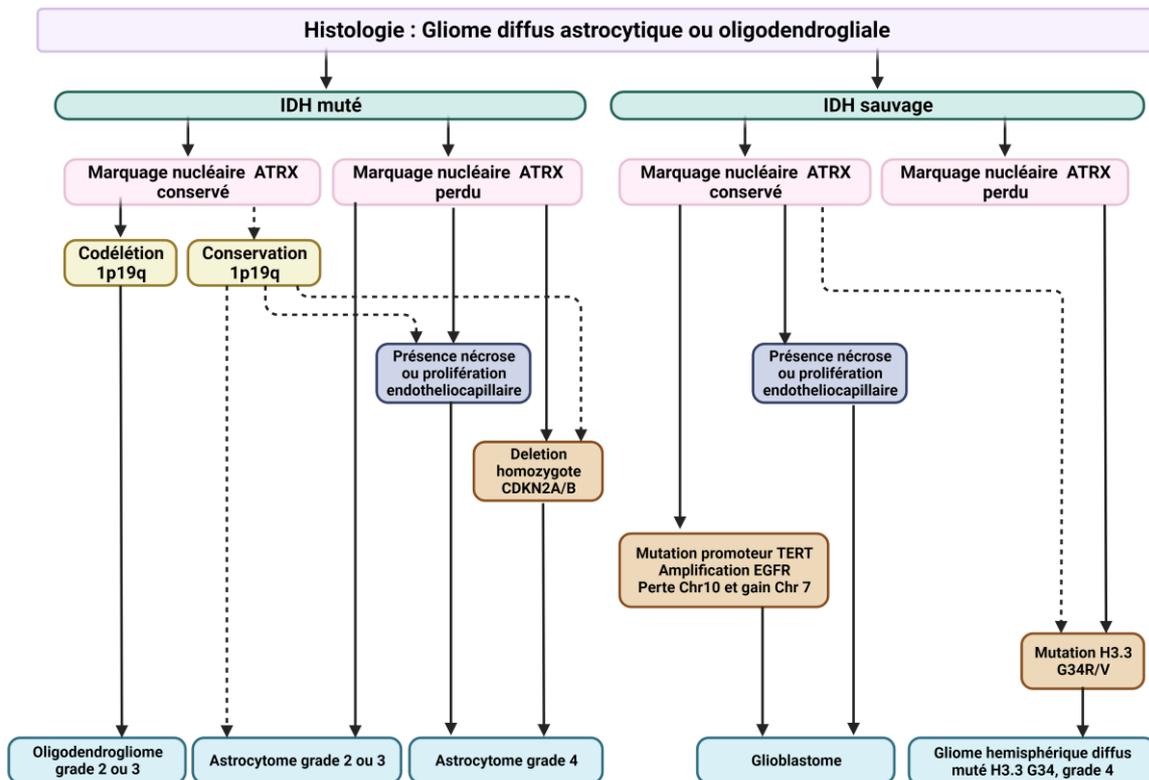
Afin de réaliser le diagnostic, il est nécessaire d'obtenir du matériel tumoral, soit au travers de la chirurgie d'exérèse, proposée à visée thérapeutique, soit si ce geste est impossible au travers de biopsies.

Comme expliqué ci-dessus dans la section 1.2, les tumeurs du SNC sont classées selon des données histologiques mais aussi moléculaires réalisant un diagnostic intégré selon l'OMS 2021. Il est ainsi défini pour chaque type tumoral des critères essentiels, qui doivent être nécessairement présents pour conclure au diagnostic, et d'autres critères désirables, qui peuvent être présents pour renforcer le diagnostic. **Les critères pour le GBM et l'astrocytome de grade 4 sont résumés dans la Table 2 et Figure 2 [6].**

Table 2 : Critères diagnostiques selon OMS 2021 pour le glioblastome et astrocytome de grade 4

	Glioblastome	Astrocytome de grade 4
Critères essentiels	<p>Gliome astrocytique diffus, IDH sauvage, H3 sauvage</p> <p>ET au moins l'un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prolifération endothélicapillaire - Nécrose - Mutation promoteur TERT - Amplification gène EGFR - Gain chromosome 7 et perte du chromosome 10 	<p>Gliome infiltratif diffus</p> <p>ET</p> <p>Mutation faux sens IDH1 codon 132 ou IDH2 codon 172</p> <p>ET</p> <p>Perte de l'expression nucléaire ATRX ou mutation ATRX OU Absence de co délétion 1p19q</p> <p>ET au moins l'un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prolifération endothélicapillaire - Nécrose - Délétion homozygote CDKN2A - Délétion homozygote CDKN2B
Critères désirables	<p>Profil de méthylation de l'ADN en faveur d'un glioblastome, IDH sauvage</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Présence mutation TP53 ou expression nucléaire de p53 > 10% - Profil de méthylation de l'ADN en faveur d'un astrocytome IDH muté - Différenciation morphologique astrocytaire

Figure 2 : Classification histo-moléculaire des gliomes diffus de l'adulte selon l'OMS 2021 / Illustration réalisée à l'aide du logiciel Biorender



Au vu de la faible proportion de mutation IDH autre que la mutation IDH1 R132H chez les patients de plus de 55 ans présentant un GBM, il est possible de faire **un diagnostic de GBM uniquement sur l'anatomopathologie sans analyse de biologie moléculaire complémentaire si le patient a [35] :**

- Au moins 55 ans
- Une histologie typique de GBM non localisé au niveau de la ligne médiane et sans antécédent de gliome de bas grade
- Une immunohistochimie pour IDH1 p.R132H négative

La Table 3 reprend la comparaison des données de biologie moléculaire entre GBM et astrocytome de grade 4 [13].

Table 3 : Comparaison des données de biologie moléculaire entre GBM et astrocytome de grade 4

	GBM	Astrocytome de grade 4
Mutation TP53	19-27%	76-81%
Mutation ATRX	4-7%	57-80%
Amplification EGFR	35-39%	0-6,5%
Délétion CDKN2A	30-45%	7-22%
Mutation PTEN	24-26%	0-8%
Délétion 19q	4%	32%
Délétion 10q	67%	73%

2.6 Thérapeutiques et pronostic

Le traitement des tumeurs cérébrales repose en **premier lieu sur la chirurgie**. Ensuite les autres modalités thérapeutiques proposées reposent sur la **radiothérapie** et la **chimiothérapie**. Compte tenu de l'efficacité très modestes de ces thérapies, notamment pour les gliomes agressifs, **l'étude de nouvelles**

thérapies au travers d'essais cliniques est primordiale. On retrouve notamment dans ces innovations : les thérapies ciblées, l'immunothérapie, la vaccinothérapie, les champs électromagnétiques à basse fréquence, les ultrasons de faible intensité,

2.6.1 Traitement de première ligne

Pour les GBMs et les astrocytomes de grade 4, **le traitement de première ligne** est identique et consiste :

- Autant que possible en une **chirurgie d'exérèse la plus maximaliste possible** (considéré comme complète si l'ensemble des prises de contraste visibles en imagerie a pu être retirées, et supra maximale si l'exérèse de la lésion visible en T2 Flair a pu être réalisée en complément)
- Puis en la réalisation du **protocole Stupp** [36], comprenant une **radiothérapie et chimiothérapie concomitante**. Selon les recommandations [37], la radiothérapie consiste en une irradiation externe avec un volume cible étendu à 15 mm du volume tumoral macroscopique (correspondant à la cavité opératoire et le résidu tumoral prenant le contraste à l'IRM de centrage), restreint à certaines structures anatomiques. La dose délivrée est de 60 grays en 30 fractions journalières de 2 grays. La chimiothérapie concomitante associée est le **Témzolomide (TMZ)** à la posologie de 75mg/m² journalière. Pour les personnes avec un âge **supérieur à 70 ans**, il a été démontré la possibilité d'un **schéma hypofractionné** à 40 grays en 15 fractions journalières de 2,66 grays associé toujours en concomitant au TMZ [38]. Il s'ensuit, après une **pause d'un mois**, une phase de **chimiothérapie adjuvante par TMZ** à la posologie journalière de 100 à 200mg/m² prescrit pendant 5 jours consécutifs tous les mois, pour un total de 6 cures soit 6 mois.

- Il peut s'y adjoindre désormais durant la phase adjuvante et jusqu'à récurrence un **traitement par champs électromagnétiques à basse fréquence** [39] consistant en la mise en place d'un dispositif médical composé d'électrodes sur le cuir chevelu, porté au minimum 18h par jour, en vue de réduire la prolifération tumorale.

Par ailleurs, à partir de la phase adjuvante, une **surveillance par IRM cérébrale tous les 3 mois** est réalisée. L'ensemble de ces modalités thérapeutiques est repris dans le plan personnalisé de soins ci-dessous (Figure 3).

En cas d'impossibilité de réaliser une radiothérapie première, notamment si le volume est trop important, il est possible de débuter par un traitement néoadjuvant associant une chimiothérapie par TMZ et un anti VEGF, le Bévécizumab [40].

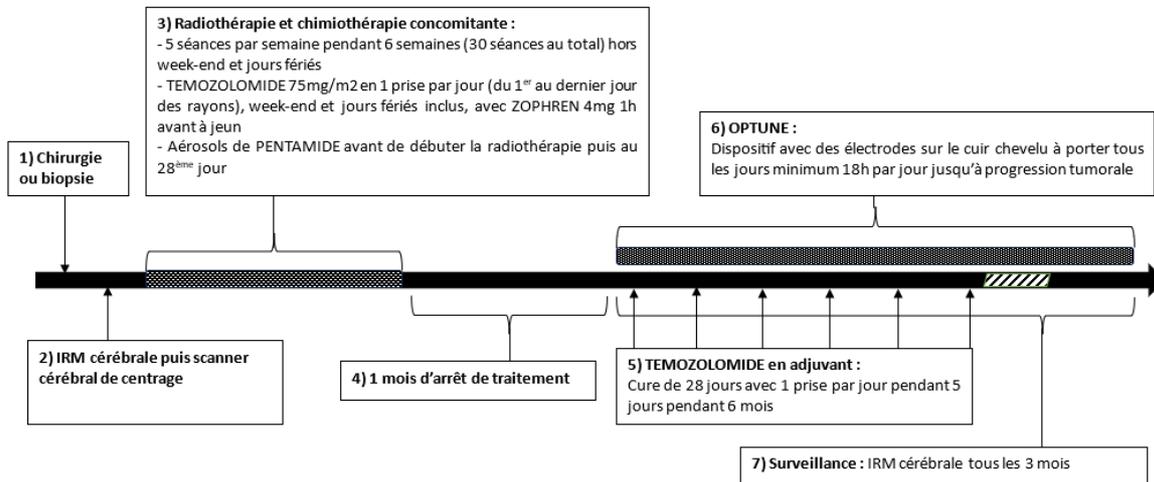
2.6.2 Pronostic du traitement de première ligne

Le pronostic selon les études de phase 3 regroupant GBMs et astrocytomes de grade 4 montre une survie médiane globale après chirurgie et radiothérapie seule de 12,1 mois, 16 mois dans le cadre du protocole Stupp et 20,9 mois si ajout du traitement par champs électromagnétiques à basse fréquence [36,39]. On retrouve par ailleurs une meilleure survie en cas d'hyperméthylation du promoteur du gène MGMT, qui empêche l'expression du gène MGMT qui intervient dans la réparation de l'ADN altéré par le TMZ [41].

Figure 3 : Plan Personnalisé de Soins (PPS) d'une tumeur gliale de grade 4 / Document réalisé selon les recommandations en vigueur explicité ci-dessus

PPS Tumeur gliale de grade 4 (Glioblastome ou Astrocytome)

Remis par le Dr
 Décision de RCP du



2.6.3 Traitement à la récurrence

Le traitement à la récurrence n'est pas codifié [42]. Il convient en premier lieu de s'interroger sur la possibilité d'une nouvelle chirurgie d'exérèse et/ou d'une nouvelle radiothérapie [43]. Sinon, en cas de récurrence à distance (à plus de 6 mois de la fin du traitement de 1^{ère} ligne), il est possible de rechallenger le TMZ [44]. S'il s'agit d'une récurrence précoce, il est indiqué de changer de thérapeutique avec l'utilisation de Lomustine (autre chimiothérapie alkylante) [45]. L'adjonction de Bévacicumab est possible, mais avec un effet uniquement sur la survie sans progression [46].

2.6.4 Et les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire ?

Dans le cadre de la révolution de l'immunothérapie, avec notamment le développement des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, dans de multiples cancers (mélanome, cancer pulmonaire, ...), de multiples essais ont été entrepris dans les GBMs et astrocytomes de grade 4.

Tout d'abord des essais ont été entrepris dans le cadre de récurrences. On retrouve notamment :

- **l'étude CheckMate 143 (2020)**, un essai de phase 3 randomisé, incluant uniquement des **GBMs, en première récurrence** après un traitement selon le protocole Stupp, et visant à évaluer le **Nivolumab en comparaison au Bévacizumab**, avec une dose de corticothérapie inférieure à 10mg d'équivalent de Prednisone par jour pour limiter l'immunosuppression. **Les résultats sont négatifs** avec une survie médiane de 9,5 mois (IC95 8,2-11,8 mois) dans le bras Nivolumab et de 10,0 mois (IC95 9,0-11,8 mois) dans le bras Bévacizumab, soit un HR non significatif 1,04 (IC95 0,83-1,30 ; p=0,76). L'analyse en sous-groupe sur l'expression de PD-L1 ne met pas en évidence de différence [47].
- un **essai de phase 2** de *Nayak et al.* (2021) comparant le **Pembrolizumab** seul au pembrolizumab associé au Bévacizumab, dans le cadre de **gliomes de grade 4 à la première ou seconde récurrence**, et recevant de la corticothérapie à une dose inférieure à 4mg d'équivalent de Dexaméthasone par jour. **Les résultats sont négatifs** à la fois pour le Pembrolizumab seul (taux de survie sans progression à 6 mois de 6,7%) comme le Pembrolizumab associé au Bévacizumab (taux de survie sans progression à 6 mois de 26%). On ne retrouve pas de corrélation entre la survie globale et l'expression de PD-L1 ou la densité de l'infiltrat lymphocytaire au sein de la tumeur [48].

Dans l'hypothèse d'une meilleure efficacité de l'immunothérapie associée à une radiothérapie concomitante, suite à des signaux encourageants d'un essai exploratoire de phase 1 de l'étude CheckMate 143, il a été mené des études d'immunothérapie en 1^{ère} ligne. On peut ainsi citer :

- **l'étude CheckMate 498** (2022), étude de phase 3 randomisée, chez des patients présentant un **GBM nouvellement diagnostiqué**, avec exérèse chirurgicale initiale, avec une **hypométhylation du promoteur du gène MGMT**, et recevant une corticothérapie inférieure à 20mg d'équivalent de Prednisone. Le traitement évalué est du **Nivolumab concomitant à la radiothérapie standard de 60Gy puis en maintenance** versus le protocole Stupp (traitement de référence). **L'étude est négative** avec une survie médiane de 13,4 mois (IC95 12,6-14,3 mois) dans le bras Nivolumab associé à la radiothérapie et 14,9 mois (IC95 13,3-16,1 mois) dans le bras protocole Stupp, soit un HR 1,31 (IC95 1,09-1,58, p=0.0037) [49].
- **l'étude CheckMate 548** (2022), étude de phase 3 randomisée, avec les mêmes caractéristiques que l'étude CheckMate 498, excepté la présence d'une **hyperméthylation du promoteur du gène MGMT**. Le traitement évalué est **l'adjonction de Nivolumab au protocole Stupp** versus placebo associé au protocole Stupp. **L'étude est négative** avec respectivement une survie sans progression et une survie médiane de 10,6 mois (IC95 8,9-11,8 mois) et 28,9 mois (IC95 24,4-31,6 mois) dans le bras avec Nivolumab versus 10,3 mois (IC95 9,7-12,5 mois) et 32,1 mois (IC95 29,4 et 33,8 mois) dans le bras placebo. On obtient donc un HR respectivement pour la survie sans progression et la survie médiane de 1,1 (IC95 0,9-1,3) et 1,1 (IC95 0,9-1,3). Il n'est pas non plus mis en évidence de différence significative chez les patients sans corticothérapie [50].

Ainsi, **l'ensemble des résultats des études suscitées s'est avéré négatif, à la récurrence de GBM comme en première ligne**. L'hypothèse principale repose sur le

micro-environnement tumoral particulièrement immunosuppresseur des tumeurs gliales (2.2 Pathogénèse).

Cependant, d'autres études de phase précoce ont montré des signaux encourageant à poursuivre les explorations avec notamment :

- L'étude de phase 1 CheckMate 143 (2017) avec des **cohortes exploratoires d'une double immunothérapie par Nivolumab et Ipilimumab** avec notamment 3 patients présentant une survie supérieure à 25 mois à la récurrence d'un gliome de grade 4 [51].
- L'étude de phase 1 STERIMGLI (2022) avec la réalisation d'une **irradiation stéréotaxique hypofractionnée (24Gy en 3 fractions de 8Gy) associée à du Durvalumab dans le cadre de GBM en récurrence**. Il est retrouvé sur 6 patients une survie sans progression médiane de 2,3 mois et une survie globale médiane de 16,7 mois [52].

Par ailleurs, une autre hypothèse expliquant ces résultats négatifs, est une **possible hétérogénéité au sein des tumeurs gliales de haut grade, avec certains sous-types pouvant potentiellement être meilleurs répondeurs aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire**. On attend dans ce contexte les résultats de l'étude REVOLUMAB visant à évaluer le Nivolumab dans les astrocytomes de grade 4.

3 Syndrome de Lynch

3.1 Généralités

Le syndrome de Lynch (LS), ou syndrome *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) est une **pathologie génétique, autosomique**

dominante, à **pénétrance incomplète**, liée à une atteinte du système de réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

La **description initiale a été faite en 1913** par Warthin, avec la description de la famille G, atteinte de multiples cancers d'origine digestive et gynécologique [53]. Puis en 1966, Lynch décrit deux autres familles, N et M, atteintes de cancer digestifs et gynécologiques principalement, ne correspondant pas à la polypose adénomateuse familiale (PAF), avec une transmission d'allure Mendélien de type dominante [54]. Devant un faible nombre de polypes contrairement à la PAF, ce syndrome est initialement nommé syndrome HNPCC, puis LS [55]. Au fil des années, différents types et localisations tumorales ont été associé au LS.

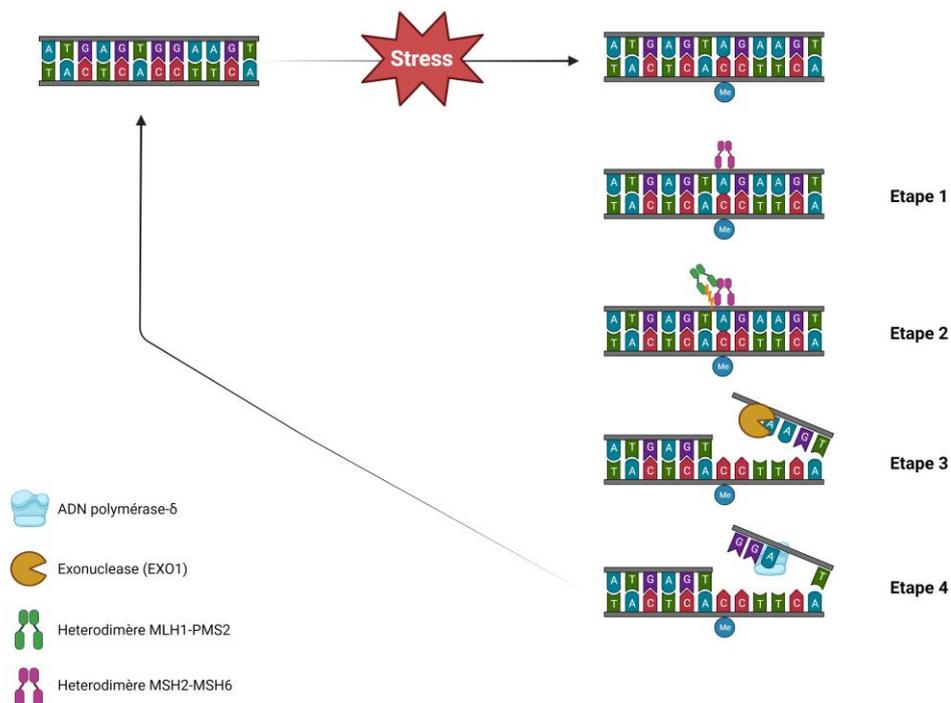
3.2 Physiopathologie

Avec les avancées de la biologie moléculaire, il est **mis en évidence en 1993 la présence d'une instabilité microsatellitaire (MSI)**, avec des erreurs de réplication (RER) de la séquence de l'ADN, dans des régions non codantes, avec une majoration des tandems de dinucléotides [56]. Cette instabilité microsatellitaire est un témoin de l'altération de la réplication de l'ADN, en particulier du système protéique de réparation des mésappariements, **le système *mismatch repair* (MMR)**. Ceci a été mis en évidence initialement dans des organismes inférieurs (bactéries), et mis pour la première fois en évidence chez **l'Homme à la fin de l'année 1993** [57]. Le fonctionnement du système MMR, permettant la réparation de petite insertion, délétion, et substitution, nécessite plusieurs protéines intervenant à diverses étapes [58] :

- La première étape est la reconnaissance d'un mésappariement entre 2 bases de l'ADN (normalement appariement de thymine avec adénine et de cytosine avec guanine) par l'hétérodimère MSH2-MSH6 qui se lie à celui-ci.
- La seconde étape est le recrutement de l'hétérodimère MLH1-PMS2 qui se lie à l'hétérodimère MSH2-MSH6, reconnaît le site hémiméthylé à proximité du mésappariement (qui servira de référence pour la synthèse de novo de l'ADN) et clive sur le brin non méthylé au niveau de ce site.
- La troisième étape est l'action d'une hélicase qui débobine le double brin sur quelques bases, puis excise grâce à une exonucléase (EXO1) quelques bases depuis le site de coupure.
- La quatrième étape consiste en une nouvelle synthèse des bases de l'ADN par une ADN polymérase- δ et une ligation par une ADN ligase permettant ainsi la disparition du mésappariement.

L'ensemble du fonctionnement du système MMR est repris dans la Figure 4

Figure 4 : Schéma du système Mismatch Repair (MMR) / Illustration réalisée à l'aide du logiciel Biorender



Toujours en 1993, il est retrouvé chez 2 familles atteintes du syndrome HNPCC (J et C), de deux continents différents, une **région d'intérêt en 2p21**, après utilisation de marqueurs microsatellitaires et réalisation d'une ségrégation familiale. Ceci est la mise en évidence pour la première fois qu'une mutation germinale est à l'origine du LS [59]. Ceci a été suivi par la découverte **du gène MSH2** [60] dans ce locus d'intérêt, codant pour une protéine du système MMR, puis par la découverte des autres gènes codant pour les protéines du système MMR : **MLH1 dans la région 3p21.3** [61], **PMS2 dans la région 7p22.2** [62], **MSH6 dans la région 2p16** [63].

Il existe dans certaines familles, où un LS était initialement suspecté, la présence de mutations dans les gènes **POLE/POLD1**. Ces mutations impactent le système d'autocorrection des ADN polymérases, donnant un profil mutationnel différent de celui retrouvé dans le LS, avec souvent une absence d'instabilité des microsatellites [64].

3.3 Epidémiologie

La **prévalence du LS** dans la population générale est estimée, après extrapolation de résultats de diverses analyses de cohortes de patients, à environ **0,2-0,3%** [65,66].

Une analyse de cohorte américaine de *Latham et al.* ayant étudié 15045 patients atteints de plus de 50 types de cancers entre 2014 et 2017 retrouve une prévalence semblable du LS de 0,3%. Par ailleurs, sur l'ensemble des patients de la cohorte, il est mis en évidence une absence d'instabilité microsatellitaire (MSS) dans 93,2% des cas, et une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) dans 2,2% des cas et un statut indéterminé dans 4,6% des cas. On retrouve 103 cas avec un LS, dont

53 dans le groupe MSI-H (16,3% des patients de ce groupe), 37 dans le groupe MSS (0,3% des patients de ce groupe) et 13 dans le groupe indéterminé (1,9% des patients de ce groupe). Chez les patients avec une **MSI-H ou de statut indéterminé et un LS, seuls 50% ont une tumeur primitive de type cancer colorectal ou cancer de l'endomètre** [67].

3.4 Diagnostic

Des critères cliniques ont été élaborés afin de détecter les familles pouvant présenter un LS, dans le but de leur proposer un suivi adapté au risque accru de cancer, et de pouvoir potentiellement les inclure dans des études afin d'élucider les mécanismes pathogéniques. Ainsi, en 1991, le groupe de collaboration international sur le syndrome HNPCC (ICG-HNPCC), basé aux Pays Bas, a réalisé les **critères d'Amsterdam I** (Table 4) permettant de poser le diagnostic de LS [68]. Ces derniers ont été **revisités en 1999** afin d'inclure les tumeurs extra coliques, correspondant au spectre étroit des tumeurs du LS (Table 5) [69].

Table 4 : Critères Amsterdam I

Pour un diagnostic de syndrome de Lynch, il faut qu'au moins 3 membres de la famille soient atteints d'un cancer colorectal (CCR) vérifié histologiquement avec :
- L'un des membres de la famille atteint est parent au 1 ^{er} degré avec les 2 autres
- Au moins 2 générations successives sont atteintes
- Au moins 1 des membres de la famille atteint d'un CCR est âgé de moins de 50 ans au diagnostic
- La polypose adénomateuse familiale a été exclue

Table 5 : Critères Amsterdam II

Pour un diagnostic de syndrome de Lynch, il faut qu'au moins 3 membres de la famille soient atteints d'un cancer dans le spectre du syndrome de Lynch (CCR, cancer de l'endomètre, cancer de l'intestin grêle, cancer de l'uretère, cancer du bassin rénal) vérifié histologiquement avec :

- L'un des membres de la famille atteint est parent au 1 ^{er} degré avec les 2 autres
- Au moins 2 générations successives sont atteintes
- Au moins 1 des membres de la famille atteint d'un cancer de ce spectre est âgé de moins de 50 ans au diagnostic
- La polypose adénomateuse familiale a été exclue

A la suite des découvertes en biologie moléculaire, **deux techniques ont été développées afin d'orienter la recherche d'une mutation** causale du LS, avec soit :

- La **recherche d'une MSI par technique *polymerase chain reaction* (PCR)**.
- La **recherche d'une perte d'expression d'une ou plusieurs protéines du système MMR en immunohistochimie**.

Il a été ensuite mis en place les **critères de Bethesda en 1997** [70] afin d'orienter le dépistage, **revisités en 2004** (Table 6) [71] dans un objectif d'augmenter la sensibilité vis-à-vis des critères d'Amsterdam. Les dernières recommandations de l'US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer sont de **réaliser systématiquement devant un cancer colorectal une analyse immunohistochimique** à la recherche d'une perte d'expression de protéines du système MMR, au vu de la rentabilité, de l'implication pour la prise en charge du patient et d'un coût réduit [72].

Table 6 : Critères de Bethesda revisités

Les tumeurs colorectales d'individu ayant au moins l'une des caractéristiques suivantes doivent être testées à la recherche d'une instabilité microsatellitaire :
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un patient de moins de 50 ans
- Présence de tumeurs colorectales synchrones ou métachrones, ou d'autres tumeurs associées au HNPCC (cancer colorectal, cancer de l'endomètre, cancer de l'estomac, cancer de l'ovaire, cancer du pancréas, cancer de l'uretère, cancer du bassinet du rein, tumeur des voies biliaires, tumeur cérébrale, les adénomes des glandes sébacées, les kératoacanthomes et le carcinome de l'intestin grêle) quel que soit l'âge
- Cancer colorectal avec l'histologie MSI-High (Présence de lymphocytes infiltrant la tumeur, réaction lymphocytaire de type Crohn, différenciation mucineuse/anneau de signalisation ou schéma de croissance médullaire) diagnostiqué chez un patient qui est âgé de moins de 60 ans
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un ou plusieurs parents au premier degré présentant une tumeur liée au HNPCC, l'un des cancers ayant été diagnostiqué à moins de 50 ans
- Cancer colorectal diagnostiqué chez deux ou plusieurs parents au premier ou au second degré avec une tumeur liée au HNPCC, quel que soit l'âge

Ces critères restent à affiner et seront probablement amenés à évoluer. En effet, une analyse de cohorte de *Latham et al.* sur 15 045 patients atteints de plus de 50 types de cancer entre 2014 et 2017 met en évidence que **45% des patients de cette étude ayant un LS ne présentaient pas les critères ci-dessus pour réaliser une recherche génétique** [67].

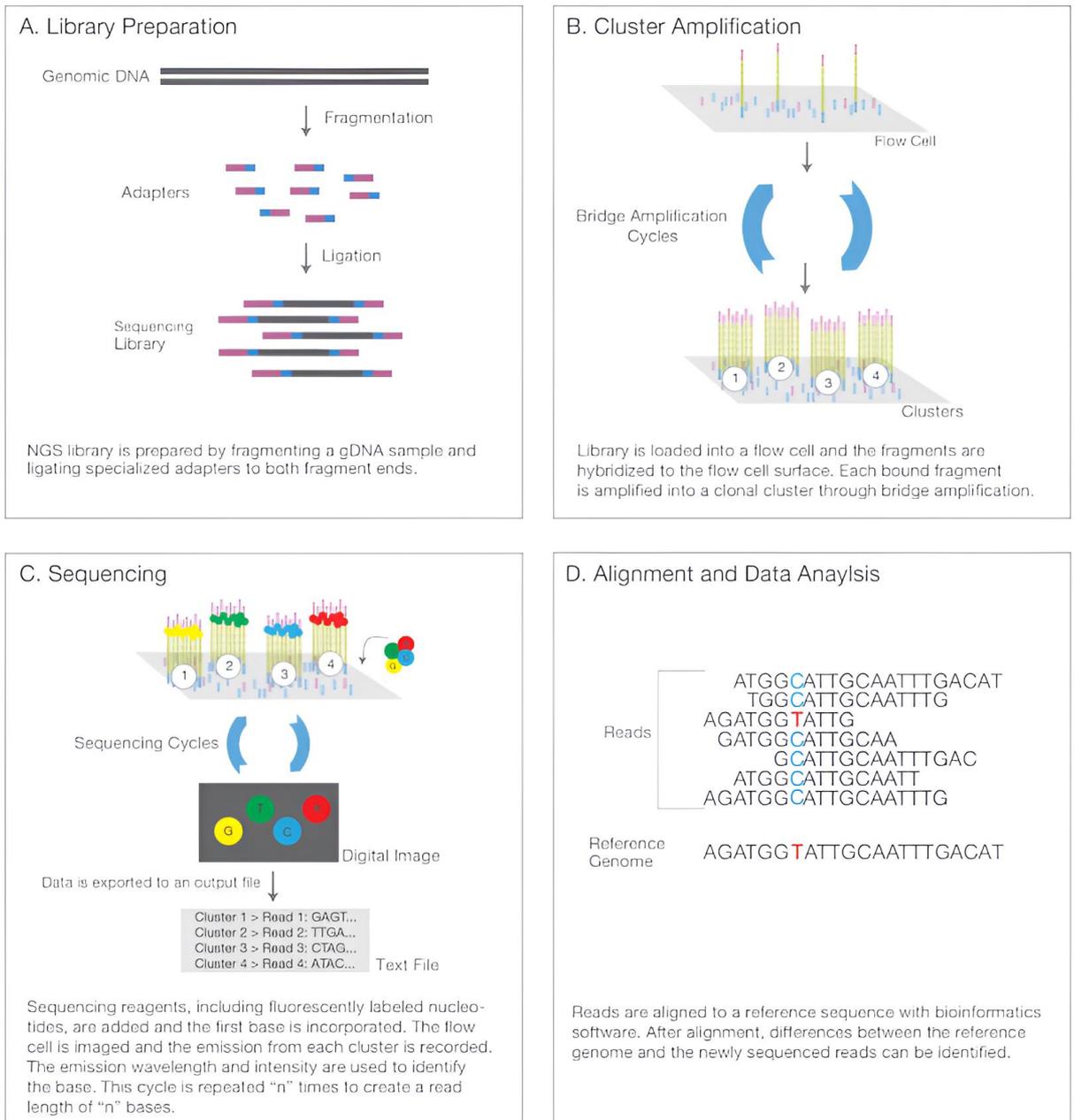
La **charge mutationnelle est une autre voie d'exploration**, avec la mise en évidence d'une **relation significative entre le nombre de mutations par mégabase et une instabilité microsatellitaire élevée** pour le cancer colorectal et gastrique (au moins 17 mutations par mégabase) [73]. Il est de plus montré dans une cohorte composée principalement de cancers de l'endomètre et de cancers colorectaux, que la perte d'expression en immunohistochimie des protéines MSH2/MSH6 est significativement associée à un plus grand nombre moyen de mutations par mégabase (46,23) par rapport à la perte d'expressions des protéines MLH1/PMS2 (25,03). Il a également été montré que le nombre de mutations par

méga-base varie significativement en fonction du site tumoral malgré une mutation identique du système MMR [74].

3.4.1 L'analyse génétique

De nos jours, pour poser un diagnostic d'un LS, il est nécessaire de retrouver une **mutation pathologique germinale dans les gènes du système MMR**. La recherche est réalisée à la suite d'une consultation d'oncogénétique, après information du patient, à partir d'un prélèvement sanguin permettant d'obtenir de l'ADN contenu dans les leucocytes. La recherche de cette mutation se réalise actuellement à l'aide de séquenceurs Haut-Débit (technique Illumina® au sein du CHU de Lille), avec une préparation de la librairie, correspondant à l'amplification des exons des gènes d'intérêts, associée à des séquences d'indexage afin de reconnaître les patients (possibilité de réaliser le séquençage de plusieurs patients en même temps). L'amplification est réalisée par PCR puis le séquençage intervient par synthèse. L'ensemble des séquences ainsi obtenu est analysé par des outils bioinformatiques permettant l'alignement sur la séquence de référence *human genome* (Figure 5). En cas de présence d'une mutation, ou en cas de défaut de couverture d'un exon, il est parfois nécessaire de réaliser un séquençage complémentaire par la méthode Sanger pour confirmer. L'interprétation des variants est réalisée à l'aide des bases de données dans la littérature [75].

Figure 5 : Illustration de la technique de séquence Haut-Débit Illumina / Issue des documents d'information du laboratoire Illumina



3.5 Thérapeutiques

Les thérapies proposées dans la prise en charge des cancers résecables associés à un LS ne diffèrent pas des tumeurs MSS. En première intention, lorsque cela est possible, il est proposé une chirurgie associée selon les recommandations du type tumoral sous-jacent à de la chimiothérapie [72].

Cependant depuis peu, l'immunothérapie a sa place en 1^{ère} ligne de traitement pour certaines tumeurs MSS non résécables, notamment pour les cancers du côlon dans le cadre d'une AMM et les cancers de l'endomètre dans le cadre d'un accès précoce.

Pour les **tumeurs avec déficience du système MMR en progression ou métastatique d'emblée**, l'immunothérapie a fait l'objet de plusieurs publications dernièrement. L'hypothèse sous-jacente à cette thérapie est la présence d'une activité immunitaire plus importante au sein de ces tumeurs, en lien avec une charge mutationnelle plus importante. Ceci entraînerait une expression plus importante et variée d'antigènes tumoraux, permettant une stimulation plus importante du système immunitaire [76].

Ainsi, on peut citer une **étude de phase 2 de Le et al. (2015)** avec des patients présentant une tumeur solide, en progression, réfractaire au traitement. Les patients présentant une tumeur colorectale avec déficience du système MMR ont été inclus dans la cohorte A. Les patients avec une tumeur colorectale sans déficience du système MMR ont été inclus dans la cohorte B. Enfin, les patients avec une tumeur non colorectale avec déficience du système MMR ont été inclus dans la cohorte C. Les patients ont été traités avec du Pembrolizumab, un inhibiteur d'un point de contrôle immunitaire PD1. On retrouve un taux de réponse dans la cohorte A de 40% et un taux de survie sans progression de 78% après 20 semaines contre 0% et 11% respectivement dans la cohorte B. La cohorte C montre des résultats similaires à la cohorte A respectivement de 71% et 67% [76]. Par la suite, **l'étude de phase 3 KEYNOTE-177 (2022)** est venu confirmer l'intérêt du Pembrolizumab en **première ligne de cancers colorectaux métastatique avec déficience du système MMR** avec une survie globale médiane non atteinte pour le Pembrolizumab

contre 36,7 mois avec la chimiothérapie (HR 0,74 ; IC95 0,53-1,03 ; p=0,036) et une survie sans progression de 16,5 mois avec le Pembrolizumab contre 8,2 mois avec la chimiothérapie (HR 0,59 ; IC95 0,45-0,79) [77].

D'autres études s'intéressant au **pembrolizumab dans des cancers non colorectaux avec une déficience du système MMR** ont été conduites. On peut citer l'étude de phase 2 **KEYNOTE-158 (2019), qui est positive**, comprenant de multiples cohortes selon le type tumoral (les tumeurs cérébrales étant incluses dans la cohorte K « autres types tumoraux avec déficience du système MMR »). Dans cette étude, 233 patients présentant un cancer métastatique ou localement avancé, n'ayant pas répondu au traitement de 1^{ère} ligne, ont été inclus, 27 types de tumeur étaient représentés. Le suivi médian global est de 13,4 mois. La survie sans progression médiane est de 4,1 mois et la survie globale médiane est de 23,5 mois. On retrouve uniquement 13 tumeurs cérébrales avec une survie médiane sans progression de 1,1 mois et survie médiane globale de 5,6 mois [78]. Par la suite, **l'étude RUBY (2023) est venu démontrer l'intérêt du Dostarlimab (aussi une immunothérapie inhibitrice du point de contrôle immunitaire PD1) en association à la chimiothérapie dans le cancer de l'endomètre localement avancé ou métastatique avec déficience du système MMR**. La survie sans progression à 24 mois est de 61,4% dans le groupe avec l'association immunothérapie et chimiothérapie *versus* 15,7% dans le groupe chimiothérapie seule (HR 0,28 ; IC95 0,16-0,50 ; p<0,001) [79].

D'autres immunothérapies ont ensuite fait l'objet d'études dans le cancer colorectal avec un statut MSI-H ou un système MMR déficient. **L'étude d'Andre et al (2024), étude de phase 3, associant Nivolumab et Ipilimumab**, a inclus 303 patients non traité antérieurement et non éligible à la chirurgie, dont 171 patients

dans le groupe Nivolumab et Ipilimumab, dont 84 patients avait un système MMR déficient confirmé. Le suivi médian est de 24,3 mois. On retrouve une diminution de 79% du risque de progression ou de décès dans le groupe avec immunothérapie *versus* chimiothérapie (HR 0,21 ; IC95 0,14-0,32). Cette étude a donc démontré **l'intérêt d'autres immunothérapies inhibitrices du point de contrôle immunitaire, y compris en association, dans le cancer colorectal avec déficience du système MMR [80].**

3.6 Surveillance et prévention

Cette recherche du LS est importante pour la prise en charge du patient, ainsi que de ses proches. En effet, **après la découverte d'un LS, il est nécessaire de réaliser une recherche de mutations chez les apparentés, en vue de proposer au patient ainsi qu'aux membres de la famille atteints du LS une surveillance et des mesures prophylactiques adaptées [72] :**

- Une surveillance du côlon et du rectum, à partir de 20 à 25 ans, par coloscopie tous les 1 à 2 ans.
- Une surveillance gynécologique, débutée à l'âge de 30 à 35 ans, avec examen clinique et échographie endovaginale tous les ans, ainsi qu'une biopsie de l'endomètre tous les 2 ans. A partir de l'âge de 40 ans, il est recommandé une hystérectomie associée à une salpingo-ovariectomie bilatérale prophylactique.
- Une surveillance gastrique, avec réalisation d'un dépistage de *helicobacter pylori* par endoscopie oeso-grastro-duodénale lors de la 1ère coloscopie, puis au même rythme que les coloscopies à partir de 30 à 35 ans.
- Une surveillance des voies urinaires par un examen cytologique des urines annuel à partir de 30 à 35 ans.

On peut citer par ailleurs, **l'intérêt de l'utilisation préventive d'aspirine dans le LS, avec l'étude CAPP2** multicentrique ayant inclus 861 patients. Il a été mis en évidence après un suivi de 10 ans une **diminution significative du risque de cancer colorectal avec un hazard ratio de 0,65 (p=0,035) dans le cadre d'utilisation d'aspirine à la dose journalière de 600mg contre placebo** [81]. Des analyses *post hoc* montrent un possible intérêt dans le cadre des autres tumeurs du spectre de Lynch. L'étude ASS-Lynch (NCT02813824) est en cours afin de préciser la dose minimale efficace d'aspirine avec des premiers résultats prévus en 2027-2028 [82].

De plus, à l'avenir, la mise en évidence d'un LS pourrait avoir d'autres conséquences thérapeutiques préventives, avec le développement de traitements visant les voies de cancérogénèse impliquées dans la perte du système MMR.

4 Association tumeurs gliales de haut grade et syndrome de Lynch

4.1 Généralités

Sur le plan cérébral, la **première description d'une association entre tumeur cérébrale et cancer colorectal a été faite par Turcot et al, en 1959**, avec deux cas rapportés, l'un atteint d'un médulloblastome et l'autre atteint d'un GBM, associé à une polypose familiale [83].

Par la suite, après la découverte du LS, des études ont été conduites et ne mettaient quant à elles pas en évidence d'association entre ce syndrome et les tumeurs cérébrales, notamment lors de l'étude menée sur 23 familles par *Lynch et al.* en 1993 [84].

4.2 Epidémiologie

En 1996, une étude de *Vasen et al.* issue du registre allemand comptant plus de 100 familles atteintes du LS met en évidence **un risque significativement accru de tumeurs cérébrales (notamment gliales) dans le cadre du LS** (3,3% dans la population étudiée versus 0,47% dans la population générale) [85]. Une autre étude épidémiologique, conduite en 2008 par *Watson et al.* à partir du registre danois de familles atteintes du LS, met une nouvelle fois en évidence ce surrisque (2%). Lors de cette étude, l'hypothèse avancée pour expliquer la difficulté à mettre en évidence l'association entre le LS et les tumeurs cérébrales repose sur un **possible sous-diagnostic du LS chez les patients atteints de tumeurs cérébrales**. En effet, les tumeurs cérébrales interviennent plus précocement, avant le développement d'autre tumeur du LS, avec une mortalité importante et réduisant les possibilités de descendance [86].

L'étude épidémiologique la plus récente est celle menée par *Therkildsen et al.* en 2015, une nouvelle fois sur le registre danois, avec 288 familles, mettant en évidence un **surrisque de développer une tumeur cérébrale, à prédominance de GBMs (56%), dans les familles atteintes d'une mutation dans le gène MSH2 (2,5%)** [87].

4.3 Charge mutationnelle

La charge mutationnelle a aussi été explorée dans le cadre des tumeurs cérébrales gliales. Une étude menée par *Richardson et al.* en 2023 a comparé des GBMs (18 cas) et astrocytomes de grade 4 (20 cas) nouvellement diagnostiqués, présentant une mutation somatique du système MMR, avant traitement, à des cas appariés sans mutation somatique du système MMR. Il a été mis en évidence une **propension significative pour les GBMs avec mutation MMR à avoir un profil**

hypermuté avec 131,9 mutations par mégabase contre 13,6 mutations par mégabase pour les GBMs sans mutation MMR ($p < 0,0001$). **Il en va de même pour les astrocytomes de grade 4, avec un profil hypermuté en cas mutation somatique MMR** avec 84,9 mutations par mégabase contre 15,1 mutations par mégabase en cas d'absence de mutation somatique MMR ($p < 0,0001$). De plus, il est observé une différence significative avec une **majoration du nombre de mutations par mégabase en cas d'acquisition au cours de l'évolution tumorale d'une mutation somatique MMR, pouvant être favorisée par l'utilisation de TMZ**, mais pas avec d'autres agents comme les nitrosurées ou la radiothérapie [88–90].

Par ailleurs, il est mis en évidence une **tendance à un moins bon pronostic pour les gliomes avec un profil hypermuté par apport aux tumeurs colorectales avec le même profil** (supérieur à 17 mutations par mégabase). L'hypothèse physiopathologique serait, malgré la présence accrue d'antigènes tumoraux multiples liés au profil hypermuté, favorisant la réponse immunitaire, le nombre de lymphocytes T est plus faible dans le microenvironnement des gliomes que dans les cancers colorectaux [90].

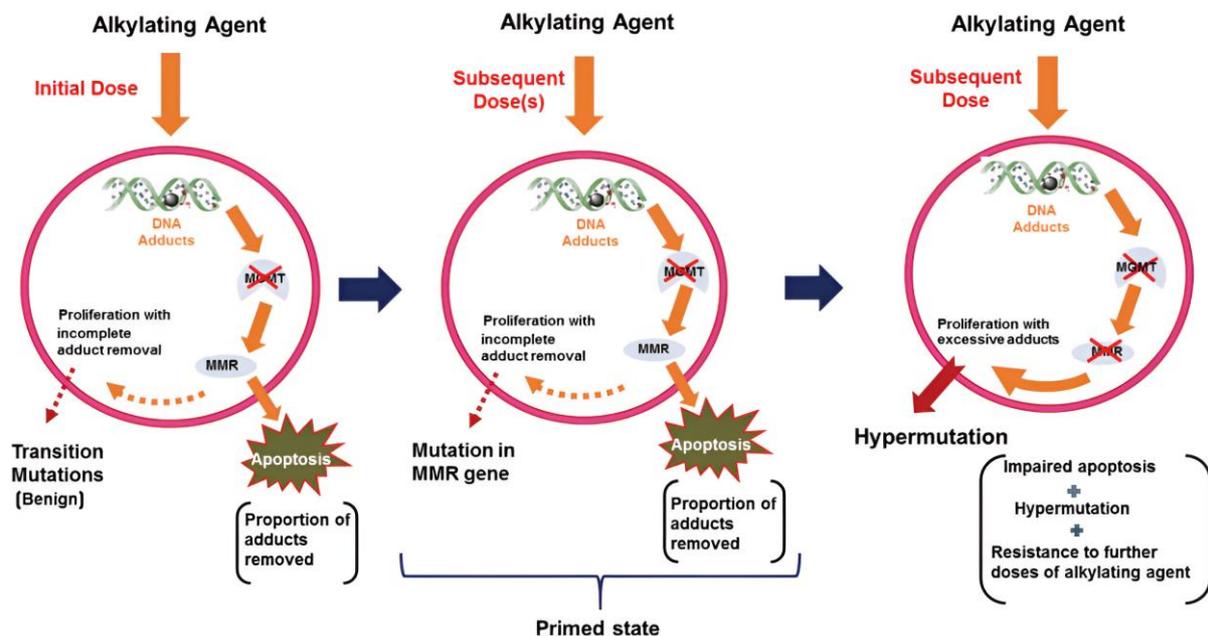
4.4 Thérapeutiques

4.4.1 Témzolomide

Le TMZ est un agent alkylant classiquement utilisé dans les gliomes de haut grade, et notamment dans le cadre du protocole Stupp. Cet agent, alkylant mono fonctionnel, induit des dommages à l'ADN par la méthylation de la guanine en position N⁷ et O⁶, et la méthylation de l'adénine en position N³. La présence de la méthylation de la guanine en position O⁶ induit l'activation du système MMR, qui réalise une réparation aberrante des anomalies et entraîne des cassures double brin, entraînant l'activation de l'apoptose. En cas d'inactivité du système MMR (présente

de novo ou acquise secondairement par utilisation de TMZ), celui n'entraîne pas de cassure double brin, et la cellule peut survivre avec l'acquisition de mutation induisant un profil hypermuté (Figure 6). Ainsi, les tumeurs gliales de haut grade avec un système MMR déficient seraient résistantes au TMZ. La cellule resterait sensible à la Lomustine qui est un agent induisant une alkylation bi fonctionnelle [91,92].

Figure 6 : Schéma d'action du Témzolomide selon l'efficacité du système MMR / Illustration issue de l'étude Head et al. [92]



Certaines études pré cliniques sur des cellules de GBM avec inactivation du système MMR, ex vivo et in vivo, **suggèrent l'utilisation conjointe inhibiteur de la poly(ADP-ribose) polymérase (PARPi), notamment le Veliparib ou Olaparib, restaure la sensibilité du TMZ**, notamment en cas d'inactivation de MSH6. Les mécanismes restent mal connus, mais semblent en lien avec PARP2, PARP3 et PARP10 qui interviennent dans la réparation de dommage de l'ADN [93].

4.4.2 Immunothérapie

Au vu de l'efficacité des immunothérapies dans les cancers colorectaux et autres types tumoraux présentaient une déficience du système MMR, une étude pilote prospective monocentrique a été conduite par *Lombardi et al.* (2020). Les patients inclus présentaient une perte d'au moins 1 protéine du système MMR en immunohistochimie au niveau tumoral. Treize patients ont été inclus dont 8 GBMs, 4 astrocytomes anaplasiques et 1 oligodendrogliome anaplasique. Le traitement consistait en l'administration de perfusions de Pembrolizumab à la posologie de 200 mg toutes les 3 semaines (identiques aux études antérieures). L'âge médian était de 43 ans avec un taux de contrôle de 31% (uniquement stabilité de la pathologie). Il était cependant mis en évidence dans cette étude un profil mutationnel entre 6,8 et 23,4 mutations par mégabase, ce qui est plutôt faible au vu de la charge mutationnelle attendue chez ce type de patient. De plus, aucun des patients de cette étude ne présentait un statut MSI-H. Enfin, le micro-environnement tumoral est particulier dans les tumeurs cérébrales, pouvant interférer avec l'immunothérapie. Les auteurs indiquent un possible intérêt de l'utilisation conjointe de thérapie ciblée avec l'immunothérapie afin de rendre l'environnement tumoral plus favorable à l'immunothérapie [94].

L'intérêt d'une double immunothérapie est aussi évoqué dans le cadre de cette association. On ne retrouve pas d'étude en ce sens chez l'adulte, mais une étude pédiatrique multicentrique récente (2024), étudiant des gliomes de haut grade (majoritairement des GBMs), présentant un système MMR déficient, majoritairement sur une mutation germinale (LS ou une déficience constitutionnelle des gènes MMR). Toutefois, les sous-types tumoraux des GBMs de l'enfant sont différents des GBMs de l'adulte. L'ensemble des 75 patients était traité initialement en monothérapie

majoritairement par Nivolumab (81%) ou Pembrolizumab (17%). Parmi eux, 55 patients ont progressé sous monothérapie et 24 patients ont bénéficié d'une double immunothérapie, après une ré-irradiation pour 9 d'entre eux, avec l'ajout d'Ipilimumab. On retrouve une survie médiane après l'instauration d'Ipilimumab de 10 mois pour ceux n'ayant pas eu de ré-irradiation, et une survie médiane de 33 mois si présence d'une ré-irradiation ($p=0.01$) [95].

4.5 Critères d'adressage en oncogénétique

Il n'existe à ce jour pas de critères internationaux pour l'adressage spécifique des patients présentant une tumeur gliale avec suspicion de LS. Les **recommandations en France**, en lien avec l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF), **indiquent d'adresser les patients en oncogénétique dans le cadre d'une tumeur gliale pour une suspicion de LS si présence :**

- d'un antécédent personnel ou familial (1^{er} et 2nd degré) de cancer colorectal
- d'un antécédent personnel ou familial (1^{er} et 2nd degré) de cancer du spectre étroit du LS (en *sus* du cancer colorectal : cancer de l'endomètre, cancer des voies excrétrices urinaires et cancer de l'intestin grêle) [96].

Au sein du territoire du **CHU de Lille**, les **critères d'adressage en neuro oncologie au sein de l'unité génétique clinique régionale sont plus larges, avec une proposition d'une consultation d'oncogénétique si présence :**

- d'un GBM avant l'âge de 30 ans
- d'un antécédent personnel ou familial au 1^{er} degré de tumeur
- de plusieurs antécédents familiaux au 2nd degré de cancer du spectre élargi du LS (cancer colorectal, cancer de l'endomètre, cancer des voies excrétrices urinaires, cancer de l'intestin grêle, tumeur du pancréas, cholangiocarcinome,

adénocarcinome gastrique, tumeur des ovaires, tumeur gliale, tumeur sébacée cutanée)

5 Objectifs de l'étude

Ainsi, l'association gliome et LS reste une entité mal connue, peu décrite dans la littérature. Il n'existe pas de critère spécifique dans le cadre des gliomes permettant d'orienter la recherche d'un LS. Il existe cependant des implications concrètes liées à la recherche d'un LS, notamment en vue de proposer des mesures prophylactiques et de surveillance à la fois pour le patient mais aussi les apparentés. On retrouve, de plus, dans la littérature de possibles implications thérapeutiques pour le patient, avec notamment le développement de l'immunothérapie.

Dans ces conditions, **l'objectif principal de cette étude est de réaliser une cohorte descriptive de patients atteints de tumeurs gliales de haut grade dans le cadre du LS.**

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- La recherche de critères cliniques, biologiques, radiologiques, anatomopathologiques ou de biologie moléculaire qui permettrait d'identifier les patients susceptibles d'être porteurs d'une altération constitutionnelle d'un gène MMR et devant, de ce fait, être orientés vers une consultation d'oncogénétique ;
- La recherche d'une différence pronostique pour les tumeurs gliales de haut grade associées au LS par rapport aux tumeurs gliales de haut grade non associées au LS, qui pourrait alors influencer les choix thérapeutiques ;
- L'évaluation de la réponse tumorale aux traitements standards et plus particulièrement à l'immunothérapie.

Article en Anglais

1 Introduction

Glial tumors account for approximately 80% of primary malignant tumors of the central nervous system, with an age-adjusted annual incidence rate of 4.45 per 100,000 inhabitants according to the latest CBTRUS data [4]. Adult diffuse gliomas are classified into three types based on the World Health Organization (WHO 2021) classification established in 2021 [6]: IDH wild-type glioblastoma (GBM), IDH mutant astrocytoma, and IDH mutant oligodendroglioma with 1p/19q co-deletion.

Genetic syndromes are among the known risk factors for gliomas, particularly Lynch syndrome (LS). LS is an autosomal dominant genetic disorder with incomplete penetrance that affects the DNA mismatch repair (MMR) system. Its prevalence in the general population is between 0.2 and 0.3% [66].

The association between glioma and LS was first described by *Turcot et al.* in 1959 [83]. Subsequent epidemiological studies, notably those by *Vasen et al.* from the German registry (1996) [85] and *Watson et al.* from the Danish registry (2008) [86], have further explored this link. It was determined that there is an increased risk of glial tumors in individuals with LS, with 2 to 3.3% of patients having this association compared 0.47% in the general population. Subsequently, a study by *Therkildsen et al.* (2015) [87] confirmed the increased risk of brain tumors, in patients with a congenital MSH2 mutation (2.5%), particularly GBMs, which comprised 56% of these cases.

Diagnosing LS typically begins with the detection of microsatellite instability (MSI), which indicates a defect in the MMR system, followed by testing for the congenital mutation. The revised Bethesda criteria in 2004 provide guidance for this process [71]. However, a study by *Latham et al.* [67] found that these criteria were insufficient criteria to initiate MSI testing in 45% of patients with LS, highlighting a lack of sensitivity in the Bethesda criteria.

Recent therapeutic studies have demonstrated the potential of immunotherapy, particularly PD1 immune checkpoint inhibitors (Pembrolizumab, Nivolumab, Dostarlimab), in managing tumors, including non-colorectal ones, that have MMR system deficiencies [78,79,97]. The rationale for this therapy is increased immune activity within these tumors, due to a higher mutational burden, which leads to overexpression of various tumor antigens, enhancing immune system stimulation [76].

In the context of the association between glioma and LS, several studies have highlighted the presence of high-grade glial tumors (GBMs and grade 4 astrocytomas) with a hypermutated profile due to somatic mutations in the MMR system [88–90]. As mentioned earlier, these tumors may be more responsive to immunotherapy, although data on this topic are limited and primarily come from case studies. Furthermore, the hypermutated profile could confer resistance to Temozolomide (TMZ), raising questions about the use of this drug in the Stupp protocol as a first-line treatment [36,91].

Therefore, the association between glioma and LS remains poorly understood, and is rarely described in the literature. There are no specific criteria within gliomas to guide the search for LS. However, there are important clinical implications for diagnosing LS, particularly regarding the recommendation of prophylactic and surveillance measures for patients and their relatives [72]. There are also therapeutic implications for patients, including the potential reconsideration of TMZ use and the possibility of proposing immunotherapy.

Given this background, the primary objective of this study is to create a descriptive cohort of patients with high-grade glial tumors in the context of LS.

The secondary objectives of this study are:

- Identify clinical, biological, radiological, histopathological, or molecular biology criteria that could indicate a constitutional alteration of an MMR gene, warranting referral for oncogenetic consultation;
- Investigate whether there is a prognostic difference between high-grade gliomas associated with LS and those not associated with LS, which could influence therapeutic decisions;
- Evaluate the tumor response to standard treatments and immunotherapy.

2 Methods

2.1 Study population

The study population includes patients over 18 years old diagnosed with GBM or grade 4 astrocytoma according to the WHO 2021 classification, in association with LS. These diagnoses were made at the Lille University Hospital or the Valenciennes Hospital between January 2014 and December 2022. Patients were identified by cross-referencing those treated in neuro-oncology departments at Lille University Hospital or Valenciennes Hospital with those followed for LS in the regional clinical genetics unit at Lille University Hospital.

The criteria for referring a patient for an oncogenetic consultation for suspected Lynch syndrome (LS) in the presence of a glial tumor within the Lille University Hospital area are as follows: (1) a diagnosis of glioblastoma (GBM) before the age of 30; (2) a personal or first-degree family history of any type of tumor; (3) a second-degree family history of cancer associated with the broader LS spectrum (colorectal cancer, endometrial cancer, urinary tract cancer, small intestine cancer, pancreatic tumor, cholangiocarcinoma, gastric adenocarcinoma, ovarian tumors, glial tumors, cutaneous sebaceous tumors).

The study has been registered with the French National Commission on Informatics and Liberty (CNIL). An information letter was sent to patients' homes, and their non-opposition was systematically verified (Appendix 2).

2.2 Clinical data, radiological data, therapy data and survival data

For all patients in the study, data were collected retrospectively from the electronic records of Lille University Hospital or Valenciennes Hospital. Data collection was censored on April 30, 2024.

The clinical data include: sex, age, personal and family history of cancer within the broader LS spectrum, WHO performance status, and the initial clinical presentation.

Radiological data were collected from pre-operative diagnostic imaging and include the following: tumor location, presence of contrast enhancement on a T1 gadolinium MRI sequence, and presence of hemorrhagic alterations.

Data on therapies undertaken were collected up to the fifth line of treatment and included the following: type of undertaken treatment, dosage, any adjustments to the dosage with the reason for those adjustments, and the duration of the treatment. The Stupp protocol involves concomitant radio-chemotherapy at a dose of 60 Grays, combined with TMZ at 75 mg/m², followed by monthly cycles of TMZ at 200 mg/m² from day 1 to day 5

Progression-free survival and overall survival data were collected based on reassessment imaging (with a maximum interval of 3 months) and clinical examination analyzed according to RANO criteria. The evaluation was conducted by experienced neuroradiologists who participated in the multidisciplinary neuro-oncology meeting at Lille University Hospital.

2.3 Anatomopathological and immunohistochemistry

For all patients in the cohort, a morphological analysis was performed on a sample from the initial brain tumor resection after hematoxylin and eosin (HE) staining. Immunohistochemistry (IHC) was conducted for all patients to analyze IDH1R132H, ATRX, and p53. All slides were reviewed by an experienced pathologist specializing in neuro-oncology.

2.4 Molecular biology

For all patients, an initial morphological check for the presence of tumor cells was performed on a sample from the initial resection of the brain tumor, using formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tumor shavings. The genomic DNA of the tumor, extracted using the QIAamp DNA FFPE Tissue kit (Qiagen), allowed for the completion of various analyses:

- A molecular karyotype was performed using a CGH Array, with the SurePrint G3 Human CGH Microarray kit (Agilent). The analysis was conducted using CytoGenomics software v2.7. The quality control of the hybridization was considered acceptable if the derivative log ratio spread was strictly less than 0.4.
- The RER phenotype was determined through the analysis of a Hexaplex panel of microsatellite markers following PCR amplification, using markers BAT25, BAT26, BAT40, NR21, NR22, NR27. The positivity threshold for microsatellite instability (MSI) was defined by at least one unstable marker, considered as low microsatellite instability (MSI-L). If at least two markers are unstable, high microsatellite instability (MSI-H) was confirmed.
- A search for hypermethylation of the MGMT gene promoter was conducted by pyrosequencing, with positivity threshold of strictly greater than 8% methylation.

- A Next Generation Sequencing (NGS) was performed using a panel sequenced by multiplex PCR Ampliseq on the Ion S5 XL system (Thermo Fisher Scientific). The analysis was done using Torrent Suite V5.2 (Thermo Fisher Scientific) and DVD (Anatole) software. The minimum depth for reporting results was set at 500x. The list of gene exons analyzed in this panel is available in Appendix 1.
- A mutational burden analysis was performed by sequencing a target panel through multiplex PCR Ampliseq (Tumor Mutation Load panel kit) on the Ion S5 XL system (Thermo Fisher Scientific), with and calculation using Ion Reporter software (v5.10). The positivity threshold for high mutational burden is set at 15 mutations per megabase, in accordance with literature data [98–100].
- Methylome analysis was conducted in only one case as part of the diagnostic process, using the latest version of the DKFZ bioinformatics database (version 12.8).

The search for the heterozygous congenital mutation of the MMR system causing LS in the cohort patients was performed either by PCR or NGS.

2.5 Statistical analysis

Categorical variables are expressed as numbers (percentage). Quantitative variables are represented by their mean (standard deviation, SD) if they follow a normal distribution, or median [interquartile range, IQR] otherwise. The normality of distributions was assessed using histograms and the Shapiro-Wilk test. Survival data were represented using a Kaplan-Meier survival curve. Medians and means with standard deviation were provided with a 95% confidence interval, using XLSTAT software.

3 Results

There were 6 cases of GBM associated with LS diagnosed between January 2015 and March 2022. No patients with the association of grade 4 astrocytoma and LS were found during the study period.

3.1 Case reports

3.1.1 Case 1

A 21-year-old patient, with no personal history of cancer and no known LS before the discovery of a brain tumor, was diagnosed with GBM. There was also no family history of tumors typically associated with LS among first- or second-degree relatives. In January 2015, the patient presented with symptoms of intracranial hypertension, which led to the discovery of a right frontal brain lesion (Figure 7). On January 21, 2015, a complete surgical resection of the contrast-enhancing area was performed. The histopathological diagnosis confirmed GBM according to the WHO 2021 classification, and analysis revealed that the MGMT promoter was unmethylated.

Immunohistochemistry showed an absence of MSH6 expression. The NGS panel analysis identified mutations in the TP53 and PTEN genes. The mutational burden was considered high, with a rate of 15.1 mutations/Mb. Microsatellite instability with an MSI-H RER phenotype was observed. Further genetic testing revealed a constitutional heterozygous mutation in the MSH2 gene (c. 1165C>T), confirming the diagnosis of LS.

The patient was initially treated with the Stupp protocol. Due to grade 2 thrombocytopenia, the dose of TMZ was adjusted to 150 mg/m² from the third cycle. This treatment concluded in October 2015.

In March 2018, the patient experienced focal epileptic seizures and began treatment with Levetiracetam. In July 2018, MRI revealed a recurrence in the form of a nodule within the surgical cavity. On August 21, 2018, the patient underwent a second surgery for complete resection of the contrast-enhancing area, and GBM recurrence was confirmed. Subsequently, the patient was enrolled in the EORTC 1608 study and treated with Zotiraciclib, a CDK inhibitor. The dosage was reduced to 100 mg/day due to nausea, and the treatment was administered for 12 months, ending in August 2019.

During the follow-up, another recurrence was detected on the posterolateral edge of the surgical cavity. This led to a new complete resection of the contrast-enhancing area in two stages on February 25 and March 2, 2020. The recurrence of GBM was confirmed. Given the patient's LS diagnosis, treatment with Durvalumab, an anti-PD-L1 therapy, was started at a dose of 10 mg/kg. However, significant tumor progression was noted just two months later, in June 2020.

As a result, the treatment regimen was changed to monthly TMZ at 150mg/m² on days 1-5 and Bevacizumab 10mg/kg every 2 weeks. Despite this, another lesion progression was observed 3 months later in September 2020. The therapy was adjusted with Lomustine at 200 mg every 6 weeks and continued Bevacizumab 10 mg/kg every 2 weeks. Finally, another progression occurred 3 months later, in December 2020.

The patient ultimately succumbed to cerebral herniation on January 30, 2021, approximately 73 months after the initial GBM treatment.

3.1.2 Case 2

A 25-year-old patient with no significant personal medical history other than active smoking and no known LS before the brain tumor diagnosis. There was also no family history of tumors typically associated with LS among first- or second- degree relatives. In February 2019, the patient presented with neck pain and progressively worsening headaches. In April 2019, the patient developed confusion syndrome. Imaging studies identified a right parieto-temporo-occipital lesion with right internal temporal herniation (Figure 7). In April 15, 2019, the patient underwent a complete resection of the contrast-enhancing area, which confirmed a diagnosis of GBM according to WHO 2021, with an unmethylated MGMT promoter. Immunohistochemistry showed preserved expression of MSH2, MSH6, MLH1, and PMS2.

The NGS panel analysis identified mutations in the TP53, PTEN, PIK3CA, and G35 genes. The mutational burden was high, measured at 100 mutations/Mb and the tumor exhibited a low level of microsatellite instability (MSI-L) in the RER phenotype.

Further genetic analysis revealed a constitutional heterozygous mutation in the PMS2 gene (c.1653C>A), confirming the diagnosis of LS.

The patient was initially treated with the Stupp protocol, which concluded in January 2020. Since then, the patient has been under regular surveillance. As of the latest update on April 30, 2024, 61 months post-treatment, no recurrence of the tumor has been observed.

3.1.3 Case 3

A 62-year-old patient with known LS and a heterozygous constitutional mutation in the MSH2 gene (nt.793-2 A>C). He had a history of colon adenocarcinoma diagnosed in 2000, for which ongoing surveillance was conducted. The patient's father also had colon adenocarcinoma was also found father. In early December 2019, the patient experienced phasic disorders, leading to the discovery of a left temporal lesion (Figure 7). A complete resection of the contrast-enhancing area was performed on December 27, 2019, and pathology confirmed GBM according to WHO 2021, with an unmethylated MGMT promoter. Immunohistochemistry showed a loss of expression of both MSH2 and MSH6. NGS panel analysis identified mutations in TP53 and PTEN genes. The mutational burden was low at 2.5 mutations/Mb. The tumor exhibited MSI-H in the RER phenotype.

The patient initially received treatment with the Stupp protocol. However, it was interrupted after delivering 52 Grays due to complications including pneumonia, a pulmonary embolism requiring oxygen, and the discovery of a urinary tract tumor due to hematuria.

As the patient's general condition deteriorated, no further specific treatment could be administered, and palliative care was provided. The patient passed away on August 9, 2020, 8 months after the initial diagnosis and treatment.

3.1.4 Case 4

A 65-year-old patient with known LS and a heterozygous constitutional mutation in the MSH2 gene (c.1022 T>C). He had a personal history of colon adenocarcinoma diagnosed in 2002, for which ongoing surveillance was conducted, and ischemic heart disease. His family history included colon adenocarcinoma in his father, brother, and sister. In November 2019, the patient experienced a sudden onset of headaches, leading to the discovery of a right occipital hemorrhagic lesion (Figure 7). A complete resection of the contrast-enhancing area was performed on December 31, 2019, and pathology confirmed GBM according to WHO 2021, with a methylated MGMT promoter. Immunohistochemistry showed loss of MSH2 and MSH6 expression. NGS panel analysis identified mutations in the TP53, PDGFRA, and FGFR1 genes. The mutational burden was high at 17.5 mutations/Mb. The RER phenotype was MSI-H.

Initially, the patient received the Stupp protocol, which was completed in September 2020.

During follow-up, a nodular right inferior parietal lesion was discovered in January 2021, leading to a complete resection of the contrast-enhancing area on February 23, 2021. This was followed by the resumption of monthly TMZ cycles at 200mg/m² on days 1-5.

However, in May 2021, after two cycles, a new progression was observed in the right occipital region. The treatment plan was adjusted to Lomustine, initially at 160mg every 6 weeks for the first cycle, then reduced to 120mg every 6 weeks due to grade 3 digestive toxicity. Another progression was identified after 2 cycles in August 2021.

Due to the patient's deteriorating general condition, with an OMS score of 4, exclusive palliative care was provided. The patient died on September 25, 2021, 22 months after the initial diagnosis and treatment.

3.1.5 Case 5

A 54-year-old female patient with known LS and a heterozygous constitutional mutation in the MSH2 gene (c.2005+1 G>A). She had previously been diagnosed with clear cell carcinoma of the ovary and endometrial adenocarcinoma in 2009, and underwent a subtotal colectomy in July 2020. Her family history includes endometrial adenocarcinoma mother and colorectal adenocarcinoma maternal aunt.

In September 2021, this right-handed patient experienced headaches due to increased intracranial pressure (ICP) and left-sided weakness. Imaging revealed a right frontal lesion (Figure 7). A complete resection of the contrast-enhancing area was performed on October 12, 2021. This procedure included photodynamic therapy as part of the DOSINDYGO study (NCT04391062). The pathology confirmed GBM according to WHO 2021, with a non-methylated MGMT promoter. Immunohistochemistry revealed loss of MSH2 and MSH6 expression. NGS panel analysis identified mutations in TP53, PTEN, PIK3CA, CTNNB1, and PTPN11. The mutational burden was high at 26.5 mutations/Mb. The RER phenotype was MSI-H.

Initially, the patient was treated with a Stupp protocol, reduced to 150mg/m² due to grade 3 thrombocytopenia from the 4th cycle. The protocol ended in July 2022.

During surveillance, a recurrence was discovered in the right middle cerebellar peduncle in September 2022, leading to the initiation of Pembrolizumab 200mg every 3 weeks. After 3 months of treatment, progression was noted in January 2023, prompting a change in therapy to Lomustine 160mg every 6 weeks and Bevacizumab 10mg/kg every 2 weeks. After 3 months of this treatment, further progression was observed in April 2023, therapy was switched to Carboplatin AUC5 every 4 weeks and Bevacizumab 10mg/kg every 2 weeks.

Due to a worsening general condition, treatment was discontinued in June 2023. The patient passed away on June 20, 2023, 21 months after the initial diagnosis.

3.1.6 Case 6

A 63-year-old patient, with known LS and a heterozygous constitutional mutation in the MSH2 gene (c.2135_2136insT). His personal medical history included colon adenocarcinoma in 1981. His family history included LS-related tumors among first and second-degree relatives. In 2020, the patient experienced a mesenteric recurrence of his colon adenocarcinoma, which was managed with ileal resection and FOLFOX chemotherapy until October 2020.

In November 2020, brain imaging revealed a solitary right posterior temporal lesion, initially diagnosed as a metastasis and treated with stereotactic irradiation. In

November 2021, a recurrence of the right temporal lesion was observed (Figure 7). A biopsy of the lesion was performed on February 14, 2022, revealing GBM according to the WHO 2021, with an unmethylated MGMT promoter. Immunohistochemistry showed loss of MSH2 and MSH6 expression. NGS panel analysis identified a TP53 mutation. The mutational burden was low at 13.4 mutations/Mb. The RER phenotype was MSI-H.

The patient was initially treated with the Stupp protocol, but it was interrupted for one month due to an infectious complication. The protocol concluded in December 2022.

During follow-up, in September 2023, a multifocal recurrence was discovered, including left frontal lobe, pontomesencephalic region, corpus callosum, cerebellum, etc.. Treatment with TMZ at a dose of 200mg/m² for days 1 to 5 monthly, combined with Bevacizumab 10mg/kg every two weeks, was initiated. Despite these interventions, the patient’s condition deteriorated, and he passed away on December 2, 2023, 25 months after the initial diagnosis and treatment.

3.2 Analysis of the cohort patients' characteristics

3.2.1 Clinical, radiological and genetic data

The clinical and radiological data of our cohort are summarized in Table 7. The initial imaging is presented in Figure 7. The germline mutations responsible for LS in our cases are summarized in Table 8. The median age of patient at diagnosis was 58.7 years (interquartile range IQR [32.4-63.3]). All patients had an OMS score of 2 or lower (100%). Two cases (33%) did not have a personal or family history of tumors associated with the LS spectrum.

Table 7 : Clinical and radiological characteristics of the cohort

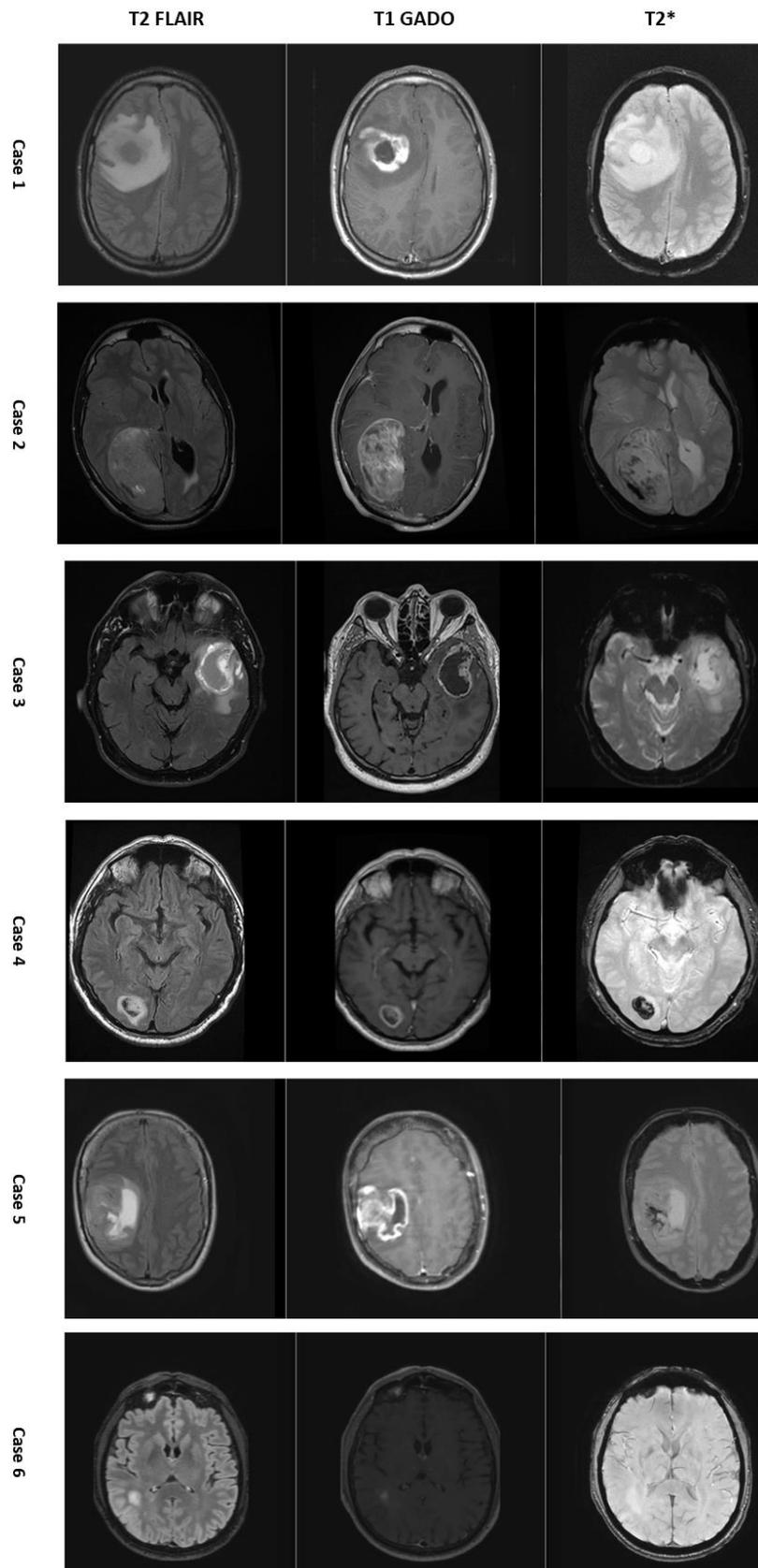
Age at diagnosis (in years)	
Median [IQR 25-75]	58.7 [32.4-63.3]
Mean (SD)	48.7 (20.3)
Sex (sample size)	
Men (%)	5 (83%)
Women (%)	1 (17%)
Personal history of LS tumor (sample size)	
Yes (%)	4 (66%)
No (%)	2 (33%)
Family history of LS tumor (sample size)	
Yes (%)	4 (66%)
No (%)	2 (33%)

OMS staging at diagnosis (sample size)	
≤ 2 (%)	6 (100%)
> 2 (%)	0 (0%)
Initial clinical presentation (sample size)	
Headaches (%)	3 (50%)
Epilepsy (%)	1 (17%)
Motor deficit (%)	1 (17%)
Language disorders (%)	1 (17%)
Tumor localisation at diagnosis (sample size)	
Frontal (%)	2 (33%)
Parietal (%)	1 (17%)
Temporal (%)	2 (33%)
Occipital (%)	1 (17%)
MRI radiological characteristics at diagnosis (sample size)	
Contrast enhancement T1 Gadolinium (%)	6 (100%)
Hemorrhagic transformation (%)	4 (66%)

Table 8 : Germline mutations responsible for Lynch syndrome according to the case

Germinal mutation LS	
Case 1	MSH2 c.1165C>T ; p.Arg389Ter
Case 2	PMS2 c.1653C>A ; p.(Cys551*)
Case 3	MSH2 nt793-2 A>C
Case 4	MSH2 c.1022 T>C ; p.Leu241Pro
Case 5	MSH2 c.2005+1G>A
Case 6	MSH2 c.2135_2136insT ; p.V712Xfs

Figure 7 : Illustration of the initial radiological data in magnetic resonance imaging (MRI) for the 6 cases (T2* = magnetic susceptibility sequence for hemorrhagic changes)



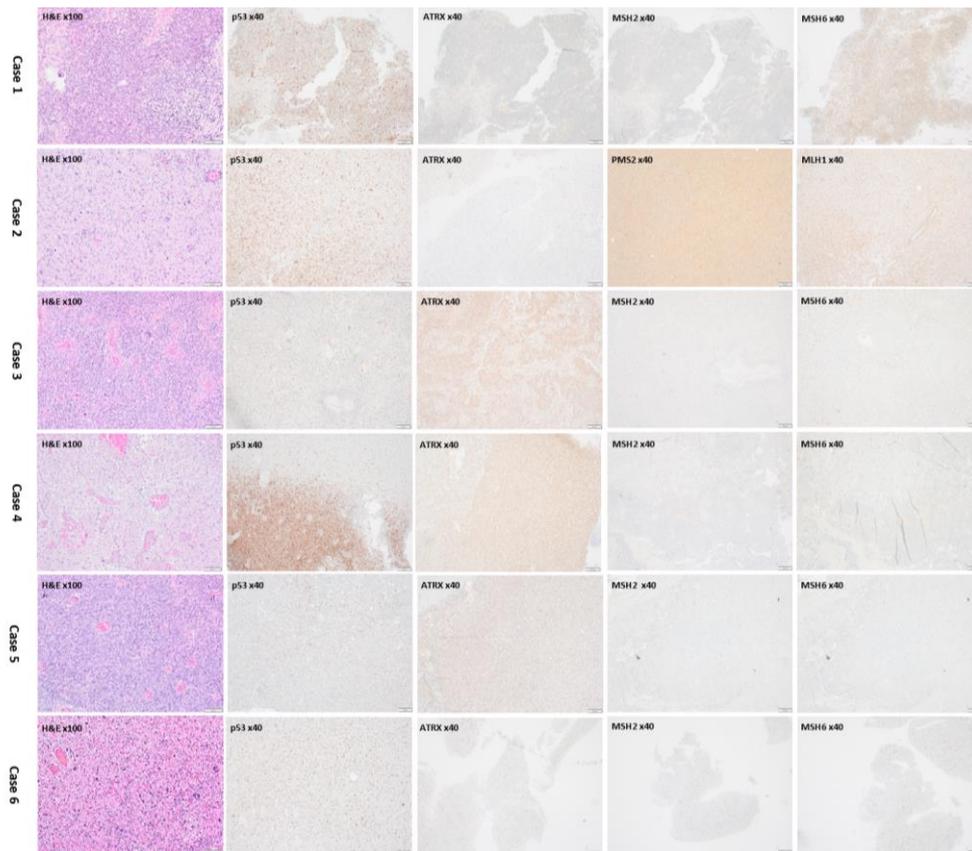
3.2.2 Anatomopathological and immunohistochemistry data

The anatomical and immunohistochemical data of GBM cases associated with LS in our cohort are summarized in Table 9. Photographs of the initial tumor slides are presented in Figure 8. Notably, 66% of cases showed the presence of giant cells, 83% showed overexpression of p53 in IHC, and 50% showed loss of ATRX expression in IHC. Additionally, all MMR proteins were preserved in 1 case (17%).

Table 9 : Anatomopathological and immunohistochemistry characteristic of the cohort

Endothelial-capillary proliferation (sample size)	
Yes (%)	6 (100%)
No (%)	0 (0%)
Necrotic focus (sample size)	
Yes (%)	6 (100%)
No (%)	0 (0%)
Mitoses (sample size)	
Yes (%)	6 (100%)
No (%)	0 (0%)
Giant cells (sample size)	
Yes (%)	4 (66%)
No (%)	2 (33%)
Gemistocytes (sample size)	
Yes (%)	2 (33%)
No (%)	4 (66%)
Overexpression p53 in IHC (sample size)	
Yes (%)	5 (83%)
No (%)	1 (17%)
Loss of expression ATRX in IHC (sample size)	
Yes (%)	3 (50%)
No (%)	3 (50%)
Expression in IHC of MMR protein (sample size)	
Loss MSH2 and MSH6 (%)	4 (66%)
Loss MSH2 only (%)	1 (17%)
No loss of expression (%)	1 (17%)

Figure 8 : Illustration of the pathology slides for the 6 cases



3.2.3 Molecular biology data

The molecular biology data for the cohort of cases with GBM associated with LS are summarized in Figure 9. These findings compared with clinical, radiological, genetic, and pathological data revealed several key molecular characteristics:

- The absence of trisomy 7 associated with monosomy 10 in all tumors of the cohort.
- The presence of a molecular alteration in the TP53 gene in 100% of cases (double mutation in 66% of cases), with a loss of function of the p53 protein in all cases.
- The presence of a molecular alteration in the PTEN gene in 66% of cases, leading to loss of function in 50% of cases and a truncated protein in 50% of cases.
- The presence of a molecular alteration in the PIK3CA gene in 33% of cases, resulting in a constitutively activated protein.
- The absence of EGFR amplification in the entire cohort.

Additionally, hypermethylation of the MGMT gene was present in only 1 case (17%).

Regarding MSI in molecular biology, as assessed by the panel of 6 markers, 83% of cases showed an MSI-H status (at least 2 markers) and 13% showed an MSI-L status (1 marker only).

Concerning the mutational burden, 66% of cases showed a high mutational burden, with an average of 29.2 mutations per megabase (standard deviation of 35.5) and a median of 16.2 mutations per megabase (IQR [13.8 – 24.2]).

Regarding methylome analysis (performed only for case 6), according to version 12.8 of the DFKZ database, this classified the tumor as a high-grade neuroepithelial diffuse glioma in adults, with no further diagnostic specification possible (Figure 10).

Figure 9 : Illustration of the main clinical, radiological, genetic, pathological, and molecular biology characteristics of the 6 cases

		Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	
Clinical data	Age	21	25	62	65	54	63	
	Sex							
	Personal tumor history Lynch							66%
	Familial tumor history Lynch							66%
Brain tumor diagnosis								
Imaging	Tumor localisation							
	Contrast enhancement							100%
	Hemorrhagic transformation							66%
Genetic	Genetic diagnosis Lynch							
	IHC MMR							83%
	Phenotype RER							100%
Anatomopathology	Giant cells							66%
	Gemistocytes							33%
	IHC Overexpression p53							83%
	IHC Loss ATRX							50%
Molecular biology	7+/10-							0%
	TP53							100%
	PTEN							66%
	PIK3CA							33%
	G35							17%
	CTNNB1							17%
	PDGFRA							17%
	FGFR1							17%
	PTPN11							17%
	Amplification EGFR							0%
	Hyperméthylation MGMT							17%
	Higher mutational burden (nb mutation/Mb)	15,1	100	2,5	17,5	26,5	13,4	66%

Legend	
Characteristics	
Present	
Absent	
Sex	
Men	
Women	
Tumor diagnosis (WHO 2021)	
Glioblastoma, grade 4	
Tumor localisation	
Frontal	
Parietal	
Temporal	
Occipital	
Genetic diagnosis	
Lynch MSH2	
Lynch PMS2	
IHC MMR	
Loss MSH2/MSH6	
Loss MSH2	
Phenotype RER	
MSI-H	
MSI-L	
Immunohistochemistry	IHC
Megabase	Mb

Figure 10 : Bioinformatics analysis of the methylome for case 6 according to the DFKZ database version 12.8

Version 12.8 of the brain classifier results (12.8)

Methylation classes (Highest level >= 0.3, lower levels >= 0.1, all of lowest level)		Calibrated score	Interpretation	
Adult Type Diffuse Gliomas		0.92	match	✓
	Diffuse High Grade Neuroepithelial Tumour [adult Type]	0.90	match	✓
	Diffuse High Grade Neuroepithelial Tumour [adult Type, Non Defined Type D]	0.88	no match	✗
	Mc Adult Type Diffuse High Grade Glioma, Idh Wildtype, Subtype F (novel)	0.88	no match	✗

Legend: ✓ Match (score >= 0.9) ✗ No match (score < 0.9): possibly still relevant for low tumor content and low DNA quality cases.

Class descriptions

MC Adult-type diffuse high grade glioma, IDH-wildtype, subtype F (novel): The "mc Adult-type diffuse high grade glioma, IDH-wildtype, subtype F (novel)" is comprised of diffuse, astrocytic gliomas that are IDH-wildtype and H3-wildtype (CNS WHO grade 4). This is a provisional methylation cluster for which more specific molecular and clinical associations are currently lacking.

3.2.4 Therapeutic and survival data

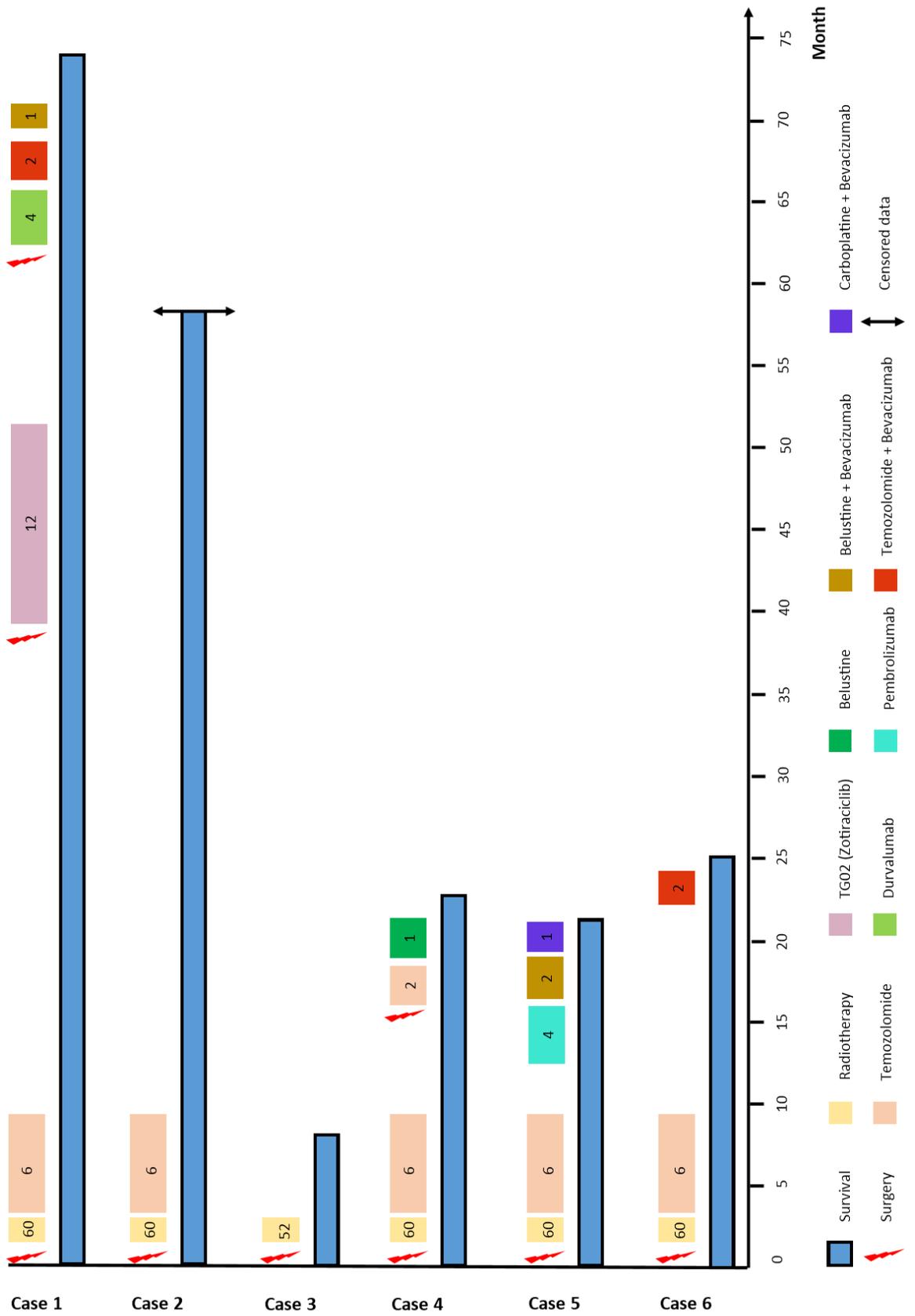
Therapeutic data for the cohort of LS associated GBM cases are summarized in Figure 11.

All patients underwent initial surgical resection, which was complete for cases 1 to 5 (83% of cases) and partial for case 6 (17% of cases). All patients then received brain radiotherapy at a dose of 60 Grays in 30 fractions, concurrently with TMZ chemotherapy at a dose of 75 mg/m² according to the Stupp protocol. Only case 3 experienced a premature interruption of this concomitant radio-chemotherapy after 52 Grays. The remaining 5 cases subsequently received adjuvant TMZ chemotherapy at a dose of 200 mg/m²/day (maximum 400 mg/day) for 5 days per month, for 6 monthly cycles. Dose reduction to 150 mg/m² was observed starting from the 3rd cycle for case 1 and from the 4th cycle for case 5 due to grade 3 thrombocytopenia.

Among the 6 cases, 4 experienced a recurrence during follow-up, 1 patient died early during the Stupp protocol, and the last patient has not yet experienced a recurrence following the Stupp protocol. Cases 1 and 5 were able to receive immunotherapy:

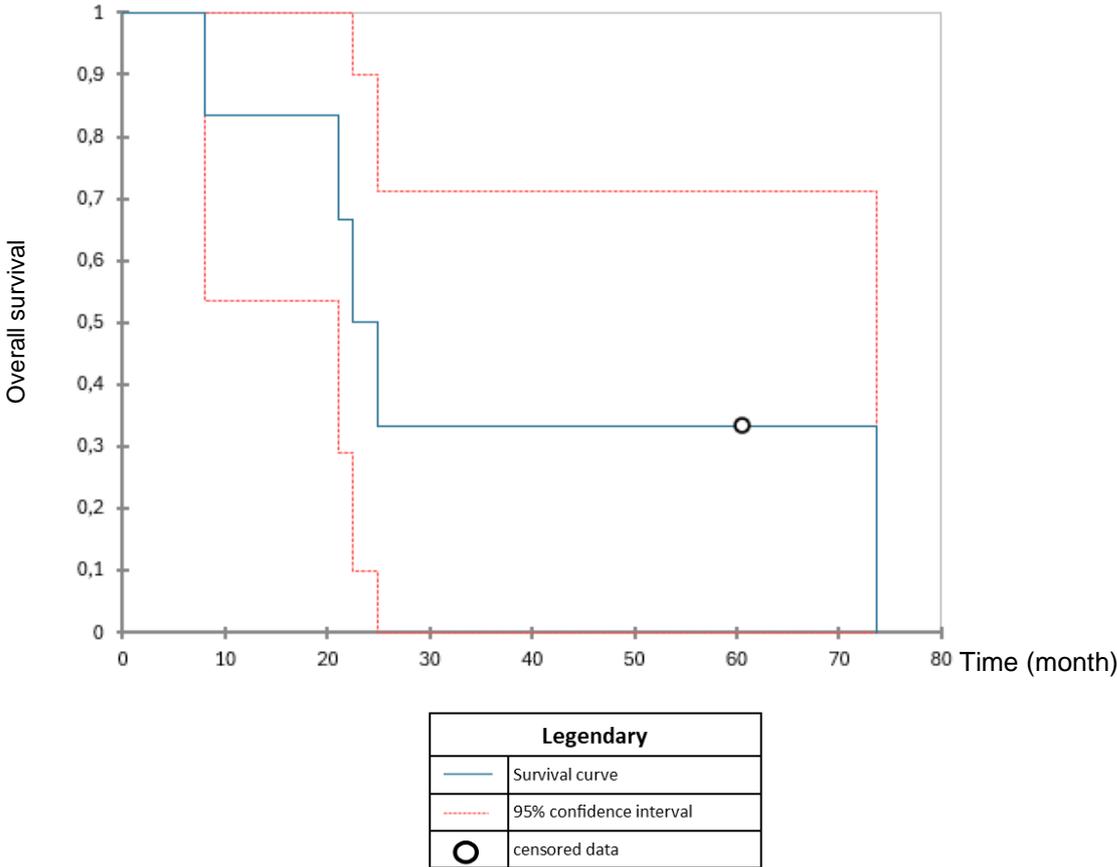
- For case 1, immunotherapy with Durvalumab at a dose of 10 mg/kg every 3 weeks was introduced during the second recurrence. The patient had previously received Zotiraciclib associated with prior surgery at the time of the first recurrence. The progression-free survival under immunotherapy was 89 days, with good tolerance noted.
- For case 5, immunotherapy was introduced at the first recurrence, without possible prior surgery, using Pembrolizumab at 200 mg every 3 weeks, which was discontinued after 4 cycles due to early progression at 3 months. The progression-free survival for this line of treatment was 118 days, with good tolerance noted.

Figure 11 : Illustration of treatments undertaken since diagnosis with the associated survival for the 6 cases



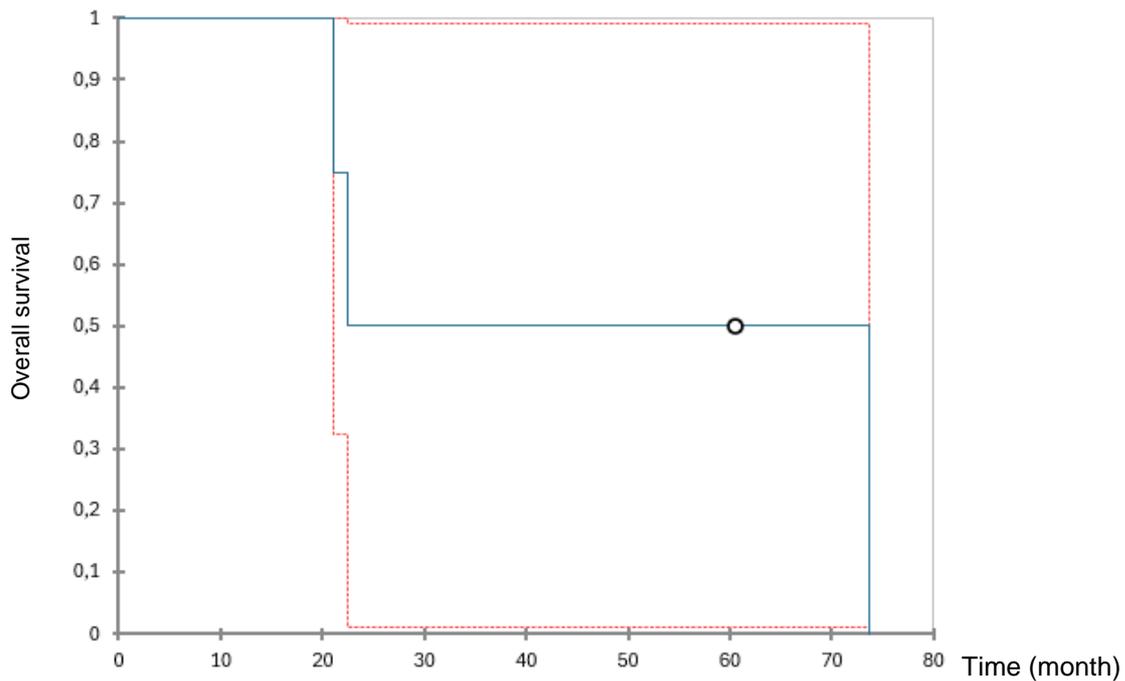
Overall survival data for the cohort are represented in Figure 12 by the Kaplan-Meier survival curve. The median overall survival is 23.8 months (with a 95% confidence interval of 21.0 to 73.6 months), and the mean overall survival is 37.3 months (with a standard deviation of 12.4 and a 95% confidence interval of 13.0 to 61.5 months).

Figure 12 : Kaplan-Meier survival curve for all cases in the cohort



Analysis of overall survival with only the cases presenting high mutational burden (cases 1, 2, 4, and 5), is depicted in Figure 13 by the Kaplan-Meier survival curve. The median overall survival is 67.1 months (with a 95% confidence interval of 21.0 to 73.6 months), and the mean overall survival is 47.7 months (with a standard deviation of 18.3 and a 95% confidence interval of 11.7 to 83.6 months).

Figure 13 : Kaplan-Meier survival curve for cases with high mutational burden in the cohort



Legendary	
	Survival curve
	95% confidence interval
	censored data

4 Discussion

4.1 A new entity?

We report 6 cases of GBMs associated with LS. These patients had a median age of 58.7 years (mean age of 48.7 years), which is slightly younger than the general GBM population. This younger age could be to the genetic predisposition of LS patients to develop multiple tumors early in life. Additionally, the systematic referral of patients under 30 years old to genetic oncology service at Lille University Hospital may contribute this finding [4]. In our cohort, all cases showed a TP53 mutation, and 66% had a PTEN mutation. These mutations are more frequent than in GBM populations not associated with a genetic syndrome, where they are found in 19-27% and 24-26% of cases, respectively [13]. Notably, none of the patients in our cohort exhibited EGFR amplification or the common chromosomal abnormalities of gain of chromosome 7 and loss of chromosome 10, which are typical in GBMs. Histologically, giant cells were present in 66% of cases, IHC showed loss of ATRX expression in 50% of cases and overexpression of p53 in 83% of cases.

These results are consistent with other literature finding, particularly the study by *Hadad et al.* (2024) [99]. This study conducted a monocentric analysis from 2017 to 2022 on the genomic profile of 459 consecutive treatment-naïve GBMs (according to the 2021 WHO classification) in patient aged 25 years or older. The study identified a distinct subgroup of tumors, comprising 9 GBMs (2%), characterized by a

hypermuted profile (≥ 15 mutations per megabase) and associated with biallelic inactivation of a mismatch repair (MMR) gene affecting the protein expression in immunohistochemistry (IHC). This biallelic inactivation was secondary to an initial heterozygous germline mutation in 4 patients with LS. This tumor subgroup exhibited a younger onset age (median 50 years versus 63 years for other GBMs, $p < 0.01$). It rarely showed the molecular characteristics expected for GBMs: only 11% had TERT promoter mutations (compared to 91% in the broader GBM population), none exhibited EGFR amplification (versus 45%), and there were no cases with the common chromosomal aberrations of gain of chromosome 7 and loss of chromosome 10. This subgroup was associated with other molecular signatures, including ATRX mutation (56% versus 1%), TP53 mutation (89% versus 29%), NF1 mutation (56% versus 19%), PTEN mutation (78% versus 56%), SETD2 mutation (67% versus 2%), and PDGFRA activating mutation without amplification (33% versus 0%). Histologically, there was an increased presence of giant cells, either locally or diffusely in the tumor samples. This finding was also noted in other studies [101,102]. The DNA methylation signature of these tumors did not match the known reference for GBM but was closer to the "diffuse high-grade pediatric glioma, RTK1 subtype, subclass A." These findings suggest the existence of a specific tumor subtype within these high-grade, IDH wild-type glial tumors, termed 'De novo Glioblastoma with MMR System Deficiency, IDH Wild-Type' by Hadad et al. (2024) [99]. In our study, methylome analysis was conducted on only one patient, using version 12.8 of the DFKZ database. The tumor was classified under the category of adult diffuse gliomas, specifically as a high-grade diffuse neuroepithelial tumor. It was sub-classified but without sufficient concordance for a high-grade IDH wild-type diffuse glioma subtype F (an entity not included in the 2021 WHO classification). Thus, there may be a potential underclassification not yet documented for these LS-associated tumors. Systematic methylome analysis for this type of tumor would be of interest.

Similar data have been reported in the study by *Benusiglio et al.* (2023), which included 1225 treatment-naïve patients with GBM or grade 4 astrocytoma, according to the 2021 WHO classification, between 2017 and 2022. This cohort identified 9 patients with MMR deficiency, defined by the presence of a somatic MMR mutation and loss of expression in IHC. Among these 9 patients, 8 had GBM and 1 had grade 4 astrocytoma. Five of these patients were diagnosed with LS. Additionally, 2 patients had biallelic inactivation of an MMR gene. These patients had giant cells in histology, as well as NF1 and TP53 mutations in molecular analysis. These 9 patients had an average age at diagnosis of 35 years (ranging from 19 to 77 years). Increased ATRX mutations ($n=5/9$) were also observed, with no TERT promoter mutations, no EGFR amplification, and only 2 patients showing gain of chromosome 7 and loss of chromosome 10 [88].

Another descriptive study by *Kim et al.* (2022) also found that GBMs with MMR deficiency ($n=9$), including some with LS ($n=5/9$), had increased TP53 and NF1 mutations and PDGFRA amplification. PIK3CA mutations were also highlighted in this group. All LS cases had MSI-H status [103].

This entity termed "De novo glioblastoma with MMR deficiency, IDH wild-type" in the study by Hadad et al. (2024) appears to differ from another entity described in the literature, involving a younger pediatric population. This pediatric entity consists of high-grade IDH-mutant astrocytomas with MMR deficiency. This might explain why high-grade astrocytomas were absent in our study, as it pediatric populations. The

pediatric form termed “IDH-mutant astrocytoma with de novo MMR deficiency” involves patients with IDH-mutant astrocytoma, associated with LS or constitutional MMR deficiency. The median age of patients with this form is 14 years, and there is more frequent inactivation of TP53 and RB1, and more frequent activation of the RTK/PI3K/AKT pathway. The prognosis for this entity appears to be worst, with a median survival of 15 months [104].

4.2 Therapy

MMR deficiency, which can be purely somatic, is a key indicator for a potential germline LS mutation. It also has possible therapeutic implications, particularly with TMZ and immunotherapy.

4.2.1 Temozolomide

In our study, all patients were treated with TMZ at least during the first line with the Stupp protocol. TMZ is a monofunctional alkylating agent that induces DNA abnormalities, notably through the methylation of guanine at the O6 position. This normally triggers the activation of the MMR system, which performs aberrant repairs with double-strand breaks leading to apoptosis. In cases of MMR deficiency, cells can survive and acquire multiple mutations, resulting in a hypermutated profile. This leads to resistance to TMZ in high-grade gliomas with MMR deficiency. However, no similar resistance is observed with Lomustine, a bifunctional alkylating agent [91,92].

Similar data have been reproduced in several ex vivo models using glioma cells with MMR deficiency. All these models show resistance to TMZ and sensitivity to Lomustine [90]. It is therefore necessary to question the relevance of using TMZ as part of the Stupp protocol in this specific population.

Literature suggests that sensitivity to TMZ might be restored through the concurrent use of a poly-ADP-ribose-polymerase (PARP) inhibitor, a protein normally involved in DNA repair [93].

4.2.2 Immunotherapy

In our study, only 2 cases received immunotherapy (Pembrolizumab or Durvalumab), and only during the first or second recurrence, with limited benefit and early progression. We may question the possibility of pseudoprogression related to immunotherapy [105], but unfortunately, we lack the pathological data to draw any conclusions. However, the rapid clinical deterioration rather suggests a lack of response to immunotherapy.

Conflicting data are also reported in the literature, such as the study by *Hodges et al.* (2017) conducted on 327 gliomas, including 198 GBMs, between 2009 and 2016. This study highlights a significant relationship between a high mutational burden (greater than 20 mutations per 1.4 megabases) and loss of MMR protein expression in IHC. However, it does not find a significant association with increased CD8+ T lymphocyte influx or PD1 overexpression. Thus, no markers indicate an interest in immunotherapy in this study, though it is worth noting that nearly half of the GBMs were recurrences, which might affect statistical power [98].

Rare cases of immunotherapy use in GBMs associated with LS have been reported in the literature. The use of Nivolumab combined with radiotherapy is proposed for recurrent GBMs after initial treatment with the Stupp protocol, reportedly

leading to a 20-months survival after recurrence [106]. Indeed, radiotherapy might have a synergistic effect with immunotherapy by inducing a stronger immune response through increased presentation of tumor antigens, corresponding to the abscopal effect. This has been demonstrated in murine glioma models treated with radiotherapy combined with anti-PD-1 immunotherapy, showing significantly increased survival and the presence of long-term survivors with increased infiltration of cytotoxic CD8+ T lymphocytes compared to groups with immunotherapy alone or radiotherapy alone [107]. It could be interesting to conduct studies with dual immunotherapy using both anti-PD-L1 and anti-CTLA4 agents, possibly combined with irradiation, in patients with high-grade adult gliomas associated with MMR system deficiency [95].

The variability in immunotherapy response, including in GBMs with MMR deficiency, might be explained by variability in the expression of major histocompatibility complex class 1, necessary for antigen presentation. An acquired mutation within the gene encoding β 2-microglobulin could result in the loss of expression of this major histocompatibility complex, leading to a reduced immune response [108]. Further studies are needed to determine the prognostic value of this parameter and its implications for immunotherapy.

Finally, we note that there is no literature on the use of PD-1 immunotherapy as a first-line treatment in GBMs with MMR deficiency.

Identifying biomarkers to better predict which GBMs are likely to respond to immunotherapy is essential, and mutational burden analysis is one avenue being explored.

4.3 Mutational burden and tumor microenvironment

Tumor mutational burden, defined as the number of somatic mutations within the tumor, appears to be correlated with the presence of MMR deficiency. In our study, we observed a high mutational burden in 66% of patients, with an average of 29.2 mutations per megabase. This is similar to the study by *Richardson et al.* (2023), which analyzed 18 astrocytomas, primarily grade 4 (n=14/18), and 20 GBMs with MMR deficiency, compared to 361 astrocytomas and 906 GBMs without MMR deficiency. They found a significantly higher mutational burden in the presence of MMR deficiency. For astrocytomas with MMR deficiency, the mutational burden was 84.9 (\pm 13.0) mutations per megabase versus 15.1 (\pm 0.9) for astrocytomas without MMR deficiency (p <0.0001). For GBMs with MMR deficiency, the mutational burden was 131.9 (\pm 14.8) mutations per megabase versus 13.6 (\pm 0.6) for GBMs without MMR deficiency (p <0.0001). Similarly, the secondary acquisition of MMR deficiency leads to a significant increase in tumor burden, which may be secondary to TMZ treatment, suggesting that the mutational burden is a consequence of acquiring this MMR deficiency [100]. Other studies have highlighted similar results with a hypermutated phenotype associated with MMR deficiency in high-grade gliomas [101,102].

Ex vivo models support these findings, showing that a hypermutated phenotype can be secondary to TMZ treatment (with no impact from radiotherapy or Lomustine). This mutational signature overlaps with cells exhibiting MMR deficiency that are treatment-naïve. Additionally, these ex vivo models demonstrate that the acquisition of this hypermutated phenotype results in a lesser survival benefit compared to other cancers, such as hypermutated colorectal cancer. The hypothesis

is a reduced immune response due to less lymphocytic infiltration in the central nervous system compared to other tumor locations. Despite a high number of antigens, there is also a reduced quality of these antigens, including numerous subclones that do not allow for an optimal immune response [90].

Moreover, lymphocytic infiltration, particularly by CD8+ T cells rather than CD4+ T cells, associated with better prognosis. In contrast, PD-L1 expression, often used as a biomarker for immunotherapy eligibility in other cancers, may not be reliable in gliomas. While PD-L1 overexpression correlates with higher tumor grades and poorer survival, it does not necessarily indicate a better response to immunotherapy in GBMs [109]. This might be due to the inclusion of recurrent GBMs in studies, which may be poorer responders to immunotherapy due to subclones with neoantigens induced by prior therapies that are not recognized by the immune system [110].

4.4 Survival data

In our study, we found a median overall survival of 23.8 months, which is higher than the epidemiological data reported in the literature for GBMs, where median survival is around 8 months [4,9]. Thus, the survival of these GBMs associated with LS appears to be greater than that of other GBMs. This finding is consistent with the literature, such as in the study by Hadad et al. (2024), which reports a median survival of 36.6 months in GBMs associated with LS [99]. It would be necessary to confirm these results with larger cohorts.

4.5 Characterization of tumor MMR status

In our study, 5 cases showed a loss of expression of at least one MMR protein, with an MSI-H status identified through molecular biology using the Hexaplex. The remaining case did not show a loss of MMR protein expression, and its molecular biology status was MSI-L. This highlights the limitations of IHC sensitivity.

Current recommendations are based on studies from colorectal cancer. To achieve high sensitivity, it is advised to use a dual technique to identify the MMR tumor status: both IHC and molecular biology testing for microsatellite instability through PCR, analyzing at least 6 markers (excluding the pentaplex due to insufficient sensitivity in brain tumors) [111]. This dual analysis is highly sensitive for colorectal cancer, but more limited for other tumor locations, particularly for brain tumors. In this context, other techniques have been developed, including the use of long mononucleotide repeat markers with an 8-marker panel. This method has shown better sensitivity, especially for non-colorectal tumors, but requires comparison with healthy tissue, which can be obtained through blood sampling. This technique could be useful if the dual analysis with IHC and the 6-marker panel proves inadequate [112].

Thus, considering the data from our study and the literature, we recommend a systematic assessment of MMR deficiency using both IHC and molecular biology with the hexaplex method when there is a suspicion of Lynch syndrome associated with a GBM.

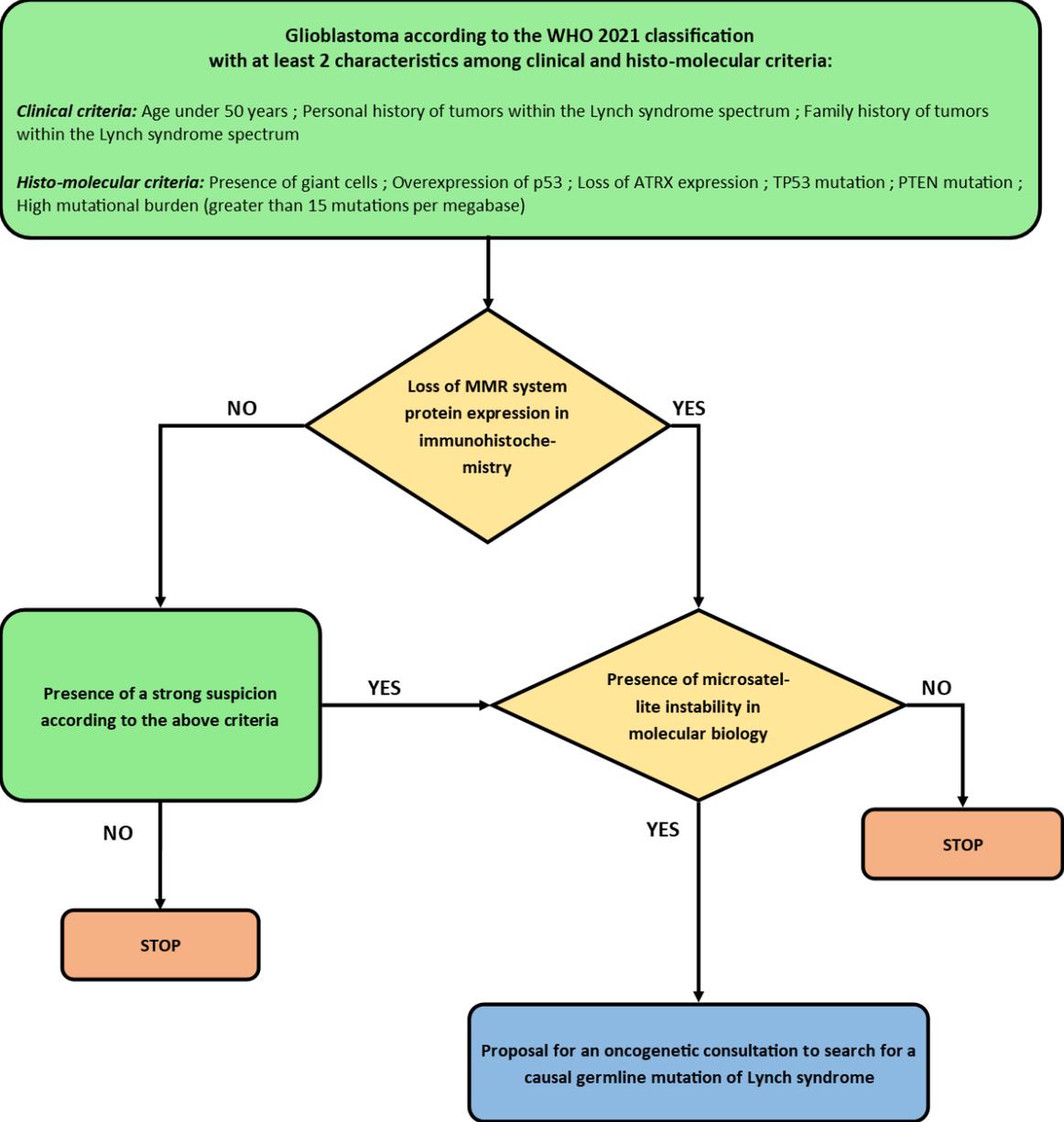
4.6 Criteria for referral to oncogenetics for Lynch syndrome

In our study, patients were referred for genetic counseling for suspected LS based on criteria defined at our institution. These criteria included at least one of the following: diagnosis of GBM before the age of 30; a personal or first-degree family history of a tumor from the LS spectrum; or multiple second-degree family histories of cancers from the broader LS spectrum. However these criteria likely lack sensitivity because they are based solely on clinical data. For example a cohort study by *Latham et al.*, demonstrated that 45% of patients with LS did not meet traditional clinical referral criteria [67].

Similarly, the study by *Benusiglio et al.* (2023) identified 5 patients with GBM associated with LS. In 4 of these cases, the LS diagnosis followed the identification of the brain tumor, with patients' ages ranging from 22 to 47 years (average age 31 years). None of these patients had a personal history of tumors or first-degree relatives with tumors from the expanded LS spectrum. However, all patients had a second-degree family history of tumors from the broader LS spectrum (2 colorectal cancers, 1 pancreatic cancer, and 1 urinary tract cancer). Three patients had MSH2 loss and 1 patient had MLH1 loss. Thus, this study suggest systematic screening for LS in patients with GBM if they are under 50 years old, have personal or family histories of cancers related to the LS spectrum, or present histological or IHC criteria indicating MMR system deficiency: p53 overexpression, ATRX loss of expression, and the presence of giant cells [88].

Our study data, along with finding from previous studies, suggest that the criteria for referral to genetic counseling for suspected LS should incorporate both clinical and histo-molecular criteria to improve sensitivity [88,99,103]. Thus, the current age-based referral criterion appears inadequate, while patients with LS-associated GBM are younger than the general GBM population, the median age is closer to 50 years. This age criterion could be adjusted upwards to align with this median age. Additional histo-molecular criteria could include: presence of giant cells, p53 overexpression, ATRX loss of expression, presence of TP53 mutation, presence of PTEN mutation, and a high mutation burden exceeding 15 mutations per megabase (a not yet commonly used in practice technique). Using a threshold of 2 criteria from the clinical and histo-molecular categories above could allow for the identification of cases found in various studies without systematically including all patients under 50 years old. The proposed decision-making algorithm, which would need validation in future studies, is illustrated in Figure 14.

Figure 14 : Proposed decision tree for exploring Lynch syndrome in the context of a glioblastoma according to the 2021 WHO classification



4.7 Strengths and limitation of our study

Strengths of our study are:

- To our knowledge, this study represents one of the largest cohorts of patients with high-grade glioma associated with LS.
- A multicentric design with a low number of missing data, including a monocentric analysis of all pathology and molecular biology data which minimizes variability in diagnostic criteria and procedures.
- A comprehensive review of the literature from previous studies.

Limitations of our study are:

- Collection bias due to retrospective nature of data collection from computerized and physical patient records.
- Selection bias, as LS was only investigated based on the referral criteria defined at our institution.
- A small cohort size, limiting the scope of some analyses, particularly those related to survival.

4.8 Conclusion

Based on the comprehensive data from both the literature and our study, there is a strong rationale for further exploration of the association between high-grade gliomas and LS. This exploration holds promise for significant advancements in patient care, including the development of innovative therapeutic approaches that could potentially extend life expectancy. Moreover, genetic counseling could offer valuable insights and support to relatives of affected patients, helping to guide their own healthcare decisions.

A more detailed analysis of this type of glioma compared to other MSI tumor types (such as colorectal cancer and endometrial cancer, which are currently better studied and benefit from immunotherapy) could help better understand the specifics of gliomas, including their pathogenesis and the surrounding microenvironment.

Therefore, it is crucial to systematically investigate MMR system deficiency in patients with high-grade gliomas and refer them for genetic counseling as indicated by the criteria we propose. Utilizing a decision-making algorithm can aid in identifying these cases more accurately and promptly.

Furthermore, establishing a national registry for these patients would be valuable for creating a larger cohort. Such a registry would facilitate the creation of larger cohorts, thereby enabling more robust research and more detailed characterization of this patient population. This could lead to improved screening criteria and the development of recommendations for more personalized and optimal management of these tumors.

Article en Français

1 Introduction

Les tumeurs gliales représentent environ 80% des tumeurs malignes primitives du système nerveux central, avec un taux d'incidence annuel ajusté à l'âge de 4,45 pour 100000 habitants selon les dernières données du CBTRUS [4]. Les gliomes diffus de l'adulte sont répartis en 3 entités selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé établie en 2021 (OMS 2021) [6] : Glioblastome IDH sauvage (GBM), Astrocytome IDH muté, Oligodendrogliome IDH muté avec codélétion 1p/19q.

Parmi les facteurs de risque connus des gliomes, on retrouve les syndromes génétiques, notamment le syndrome de Lynch (LS). Le LS est une pathologie génétique, autosomique dominante, à pénétrance incomplète, entraînant une atteinte du système protéique de réparation des mésappariements de l'ADN (*Mismatch Repair* ou MMR). Sa prévalence dans la population générale est de 0,2 à 0,3% [66].

La première description de l'association gliome et LS par *Turcot et al.* remonte à 1959 [83]. Des analyses épidémiologiques ultérieures ont approfondi l'étude de cette association, notamment issues du registre allemand pour *Vasen et al.* (1996) [85] et du registre danois pour *Watson et al.* (2008) [86]. Il est alors affirmé l'existence d'un surrisque de tumeurs gliales dans le cadre d'un LS avec 2 à 3,3% de patients présentant cette association *versus* 0,47% dans la population générale. Par la suite, l'étude de *Therkildsen et al.* (2015) [87] a confirmé le surrisque de tumeurs cérébrales, notamment dans le cadre d'une mutation congénitale MSH2 (2,5%), avec une prédominance de GBMs (56%).

Le diagnostic de LS repose initialement sur la recherche sur les cellules tumorales, d'une instabilité microsatellitaire (MSI), marqueur d'une atteinte du système MMR, avant la recherche de la mutation congénitale. Les critères de Bethesda révisés en 2004 (Table 10) permettent d'orienter cette recherche [71]. Cependant, l'étude de *Latham et al.* [67] retrouve l'absence de critère suffisante pour débiter une recherche de MSI chez 45% des patients pourtant atteints du LS, montrant un manque de sensibilité des critères de Bethesda.

Table 10 : Critères de Bethesda révisés

Les tumeurs colorectales d'individus ayant au moins l'une des caractéristiques suivantes doivent être testées à la recherche d'une instabilité microsatellitaire :
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un patient âgé de moins de 50 ans
- Présence de tumeurs colorectales synchrones ou métachrones, ou d'autres tumeurs associées au spectre HNPCC (cancer colorectal, cancer de l'endomètre, cancer de l'estomac, cancer de l'ovaire, cancer du pancréas, cancer de l'uretère, cancer du bassinet du rein, tumeur des voies biliaires, tumeur cérébrale, les adénomes des glandes sébacées, les kératoacanthomes et le carcinome de l'intestin grêle) quel que soit l'âge
- Cancer colorectal avec l'histologie MSI-High (Présence de lymphocytes infiltrant la tumeur, réaction lymphocytaire de type Crohn, différenciation mucineuse/anneau de signalisation ou schéma de croissance médullaire) diagnostiqué chez un patient âgé de moins de 60 ans
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu avec un ou plusieurs parents au premier degré présentant une tumeur liée au spectre HNPCC, l'un des cancers ayant été diagnostiqué avant 50 ans
- Cancer colorectal diagnostiqué chez un individu avec deux ou plusieurs parents au premier ou au second degré présentant une tumeur liée au spectre HNPCC, quel que soit l'âge

Des études thérapeutiques récentes ont démontré un intérêt de l'immunothérapie, notamment des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire PD1 (Pembrolizumab, Nivolumab, Dostarlimab), dans la prise en charge des tumeurs, y compris non colorectales, avec une déficience du système MMR [78,79,97]. L'hypothèse sous-jacente à l'utilisation de cette thérapie est la présence d'une activité immunitaire plus importante au sein de ces tumeurs, en lien avec une charge

mutationnelle plus importante. Ceci entraînerait une surexpression variée d'antigènes tumoraux, assurant une stimulation plus importante du système immunitaire [76].

L'association gliome et LS a été décrite à travers quelques études, il s'agissait alors de tumeurs gliales de haut grade (GBMs et astrocytomes de grade 4) avec un profil hypermuté en présence d'une mutation somatique du système MMR [88–90]. Comme indiqué dans le paragraphe précédent, ces tumeurs pourraient être plus sensibles aux traitements par immunothérapie, mais on ne retrouve que peu de données dans la littérature à ce sujet avec principalement des études de cas. Par ailleurs, ce profil hypermuté pourrait induire une résistance au Témzolomide (TMZ) pouvant ainsi remettre en cause l'utilisation de cette molécule, recommandée pourtant en 1^{ère} intention dans le protocole Stupp [36,91].

Ainsi, l'association gliome et LS reste une entité mal connue, peu décrite dans la littérature, sans critère spécifique permettant d'orienter la recherche d'un LS en cas de tumeur gliale. Il existe pourtant des implications cliniques au diagnostic d'un LS, notamment en vue de proposer des mesures prophylactiques et de surveillance à la fois pour les patients mais aussi les apparentés [72]. Désormais, il existe également des implications thérapeutiques pour le patient, avec une possible remise en cause de l'utilisation du TMZ et la proposition de l'immunothérapie. On remarque cependant un manque de données dans la littérature.

Dans ces conditions, l'objectif principal de cette étude est de réaliser une cohorte descriptive de patients atteints de tumeurs gliales de haut grade dans le cadre du LS.

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- La recherche de critères cliniques, biologiques, radiologiques, anatomopathologiques ou de biologie moléculaire qui permettrait d'identifier les patients susceptibles d'être porteurs d'une altération constitutionnelle d'un gène MMR et devant, de ce fait, être orientés vers une consultation d'oncogénétique ;
- La recherche d'une différence pronostique pour les tumeurs gliales de haut grade associées au LS par rapport aux tumeurs gliales de haut grade non associées au LS, qui pourrait alors influencer les choix thérapeutiques ;
- L'évaluation de la réponse tumorale aux traitements standards et plus particulièrement à l'immunothérapie.

2 Matériels et méthodes

2.1 Population de l'étude

La population de l'étude regroupe les patients âgés de plus de 18 ans avec un diagnostic de GBM ou d'astrocytome de grade 4 selon la classification OMS 2021, associé à un LS, diagnostiqué au CHU de Lille ou au CH de Valenciennes, entre janvier 2014 et décembre 2022. L'identification des patients a été réalisée par un croisement entre les patients suivis en neuro-oncologie au CHU de Lille ou au CH de Valenciennes et les patients suivis pour un LS dans l'unité de génétique clinique régionale du CHU de Lille.

Les critères d'adressage en consultation d'oncogénétique devant une tumeur gliale pour une suspicion de LS au sein du territoire du CHU de Lille sont : (1) GBM avant l'âge de 30 ans ; (2) un antécédent personnel ou familial au 1er degré de tumeur ; (3) un antécédent familial au 2nd degré de cancer du spectre élargi du LS

(cancer colorectal, cancer de l'endomètre, cancer des voies excrétrices urinaires, cancer de l'intestin grêle, tumeur du pancréas, cholangiocarcinome, adénocarcinome gastrique, tumeur des ovaires, tumeurs gliales, tumeurs sébacées cutanées).

L'étude a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés française (CNIL) avec une recherche systématique de la non-opposition des patients par la transmission d'une lettre d'information au domicile (Annexe 2).

2.2 Données cliniques, radiologiques, thérapeutiques et de survie

Pour l'ensemble des patients de l'étude, les données ont été recueillies rétrospectivement à partir des dossiers informatisés du CHU de Lille ou du CH de Valenciennes. Le recueil des données a été censuré le 30 avril 2024.

Les données cliniques comportent : le sexe du patient, l'âge du patient, les antécédents personnels et familiaux de cancer du spectre élargi du LS, le score OMS, la présentation clinique initiale.

Les données radiologiques ont été recueillies sur les imageries pré-opératoires diagnostiques et comportent : la localisation tumorale, la présence d'une prise de contraste sur une séquence T1 gadolinium à l'IRM, la présence de remaniements hémorragiques.

Les données sur les thérapies entreprises ont été recueillies jusqu'à la 5^{ème} ligne et comportent : le type de traitement entrepris, la posologie, les adaptations de posologie le cas échéant avec le motif, la durée du traitement réalisé. Le protocole Stupp comporte une radio-chimiothérapie concomitante à la dose de 60 Grays, associée à du TMZ 75mg/m², puis des cures mensuelles de TMZ à 200mg/m² J1-J5.

Les données de survie sans progression et de survie globale ont été recueillies selon les données des imageries de réévaluation (avec un intervalle maximum de 3

mois) et de l'évolution clinique, analysées selon les critères RANO [113]. L'évaluation a été réalisée par des neuroradiologues expérimentés participant à la réunion de concertation pluridisciplinaire de neuro-oncologie du CHU de Lille.

2.3 Anatomopathologie et immunohistochimie

Pour l'ensemble des patients de la cohorte, une analyse morphologique après coloration hématoxyline et éosine (HE) a été réalisée sur un échantillon issu de la première exérèse de la tumeur cérébrale. En immunohistochimie (IHC), l'analyse de IDH1^{R132H}, ATRX et p53 a été effectuée pour tous les patients. L'ensemble des lames a été relu avec un anatomopathologiste expérimenté dans le domaine de la neuro-oncologie.

2.4 Biologie moléculaire

Pour l'ensemble des patients, un contrôle morphologique initial de la présence de cellules tumorales a été réalisé sur un échantillon issu de la première exérèse de la tumeur cérébrale, sur des copeaux de tumeur inclus en paraffine (FFPE). L'ADN génomique tumoral, extrait par le kit *QIAamp DNA FFPE Tissue* (Qiagen) a permis de mener à bien :

- **Un caryotype moléculaire par CGH Array**, grâce au kit SurePrint G3 Human CGH Microarray (Agilent). L'analyse est faite par le logiciel *CytoGenomics v2.7*. Le contrôle qualité de l'hybridation est considéré comme acceptable si le *derivative log ratio spread* est strictement inférieur à 0.4.
- **Un phénotype RER par l'analyse d'un panel Hexaplex** de marqueurs microsatellitaires à la suite d'une amplification par PCR : BAT25, BAT26, BAT40, NR21, NR22, NR27. Le seuil de positivité est défini par au moins 1 marqueur instable, permettant de classer comme une instabilité

microsatellitaire faible (MSI-L). Si au moins 2 marqueurs sont instables, on retient une instabilité microsatellitaire forte (MSI-H).

- **Une recherche d'hyperméthylation du promoteur du gène MGMT** par pyroséquencage. Le seuil de positivité est strictement supérieur à 8% de méthylation.
- **Un panel *Next Generation Sequencing (NGS)*** avec séquençage par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) *multiplex Ampliseq sur Ion S5 XL system* (Thermo Fisher Scientific). L'analyse est faite par les logiciels *Torrent Suit V5.2* (Thermo Fisher Scientific) et *DVD* (Anatole). La profondeur minimale de rendu des résultats est fixée à 500x. La liste des exons des gènes analysés dans ce panel est disponible en *Annexe 1*.
- **Une analyse de la charge mutationnelle** par un séquençage d'un panel de cibles par PCR *multiplex Ampliseq (kit panel Tumor Mutation Load) sur Ion S5 XL system* (Thermo Fisher Scientific) et calcul par le logiciel *Ion Reporter (v5.10)*. Le seuil de positivité permettant de retenir une charge mutationnelle élevée est fixé à 15 mutations par mégabase (Mb) en accord avec les données de la littérature [98–100]
- **La réalisation d'un méthylome** : Uniquement un seul cas a bénéficié d'une analyse du méthylome dans le cadre de la démarche diagnostique. Nous l'avons soumise à la dernière version de la base de données bio-informatique de DFKZ (version 12.8) dans le cadre de cette étude.

La recherche de la mutation congénitale hétérozygote du système MMR à l'origine du LS chez les patients de la cohorte a été réalisée soit par PCR, soit par NGS.

2.5 Analyses statistiques

Les variables catégorielles sont exprimées en nombre (pourcentage). Les variables quantitatives sont représentées par leur moyenne (déviation standard, DS) si elles suivent une loi normale, ou médiane [intervalle interquartile, IQR] dans le cas contraire. La normalité des distributions a été évaluée par l'usage d'histogrammes et le test de Shapiro-Wilk. Les données de survie ont été représentées au moyen d'une courbe de survie de Kaplan Meier. Les médianes et les moyennes avec écart type ont été rendues avec un intervalle de confiance à 95%, à l'aide du logiciel *XLSTAT*.

3 Résultats

Six cas de GBMs associés à un LS, ont été diagnostiqués entre janvier 2015 et mars 2022 au CHU de Lille et au CH de Valenciennes. On ne retrouve aucun patient présentant l'association d'un astrocytome de grade 4 et d'un LS sur la période de l'étude.

3.1 Rapport des cas

3.1.1 Cas 1

Il s'agit d'un patient de 21 ans au diagnostic, sans antécédent personnel, sans LS connu avant la découverte de tumeur cérébrale. On ne retrouve pas d'antécédent familial au 1^{er} ou 2nd degré de tumeur du spectre élargi du LS. Il présente initialement en janvier 2015 un syndrome d'hypertension intra-crânienne (HTIC), permettant la découverte d'une lésion frontale droite (Figure 15). L'exérèse complète de la zone prenant le contraste est réalisée le 21 janvier 2015, permettant le diagnostic d'un GBM selon l'OMS 2021, promoteur MGMT non hyperméthylé. L'immunohistochimie retrouve une absence d'expression de MSH6. L'analyse du panel NGS retrouve des mutations de TP53 et PTEN. La charge mutationnelle est élevée à 15,1

mutations/Mb. On retrouve une instabilité microsatellitaire avec un phénotype RER MSI-H. Des analyses complémentaires ont retrouvé une mutation hétérozygote constitutionnelle sur le gène MSH2 (c. 1165C>T) posant le diagnostic de LS.

Le patient bénéficie initialement d'un protocole Stupp. Le TMZ est secondairement adaptées à 150mg/m² devant une thrombopénie de grade 2 à partir de la 3^{ème} cure. Le protocole s'est terminé en octobre 2015.

Devant l'apparition de crises d'épilepsie focales en mars 2018, un traitement par Lévétiracetam est instauré. En juillet 2018, l'IRM cérébrale montre une récurrence sous la forme d'un nodule au niveau de la cavité opératoire. Une seconde chirurgie le 21 août 2018 est alors réalisée, permettant l'exérèse complète de la zone prenant le contraste et la confirmation de la récurrence du GBM. Le patient a été inclus dans l'étude EORTC 1608 avec mise sous traitement par Zotiraciclib (inhibiteur des CDK) réduit à 100 mg/j devant les nausées. Le traitement a été reçu pendant 12 mois et terminé en août 2019.

Au cours de la surveillance, il est mis en évidence une récurrence sur la berge postéro latérale de la cavité opératoire pour laquelle une nouvelle exérèse complète de la zone prenant le contraste est réalisée en 2 temps, le 25 février et le 2 mars 2020. La récurrence de GBM est confirmée. Dans le contexte de LS, un traitement par Durvalumab à 10mg/kg (anti PD-L1) est entrepris. On note une progression majeure à 2 mois en juin 2020, pour laquelle est entrepris un traitement par TMZ mensuel à 150mg/m² J1-J5 et Bévacicumab 10mg/kg toutes les 2 semaines. A 3 mois, en septembre 2020, il présente une nouvelle progression lésionnelle. Une thérapie par Lomustine 200mg toutes les 6 semaines et Bévacicumab 10mg/kg toutes les 2 semaines est alors mise en place. Enfin, une nouvelle progression lésionnelle survient à 3 mois en décembre 2020.

Le patient décédera d'un engagement cérébral le 30 janvier 2021, soit 73 mois après sa prise en charge initiale.

3.1.2 Cas 2

Il s'agit d'un patient de 25 ans au diagnostic, sans antécédent personnel en dehors d'un tabagisme actif, sans LS connu avant la découverte de tumeur cérébrale. On ne retrouve pas d'antécédent familial au 1^{er} ou 2nd degrés de tumeur du spectre élargi du LS. Il présente initialement en février 2019 des cervicalgies associées à des céphalées progressives, puis en avril 2019 un syndrome confusionnel. L'imagerie réalisée retrouve une lésion pariéto-temporo-occipitale droite avec un engagement temporal interne droit (Figure 15). Une exérèse complète de la zone prenant le contraste est réalisée le 15 avril 2019 et retrouve un GBM selon OMS 2021, promoteur MGMT non hyperméthylé. L'immunohistochimie retrouve une conservation de l'expression MSH2, MSH6, MLH1 et PMS2. L'analyse du panel NGS retrouve des mutations de TP53, PTEN, PIK3CA et G35. La charge mutationnelle est élevée à 100 mutations/Mb. On retrouve un phénotype RER MSI-L. Des analyses complémentaires permettent de découvrir une mutation hétérozygote constitutionnelle sur le gène PMS2 (c.1653C>A) posant le diagnostic de LS.

Le patient bénéficie initialement d'un protocole Stupp, terminé en janvier 2020. Le patient est depuis en surveillance, sans récurrence à la date des dernières nouvelles le 30 avril 2024 soit 61 mois après sa prise en charge initiale.

3.1.3 Cas 3

Il s'agit d'un patient de 62 ans au diagnostic, présentant un LS connu avec mutation constitutionnelle hétérozygote du gène MSH2 (nt.793-2 A>C). Ses antécédents personnels sont marqués par un adénocarcinome colique en 2000, sous surveillance. On retrouve un adénocarcinome colique chez le père. Il présente début

décembre 2019 des troubles phasiques faisant découvrir une lésion temporale gauche (Figure 15). Une exérèse complète de la prise de contraste est réalisée le 27 décembre 2019, retrouvant un GBM selon l'OMS 2021, promoteur MGMT non hyperméthylé. L'immunohistochimie retrouve une perte d'expression MSH2 et MSH6. L'analyse du panel NGS retrouve des mutations de TP53 et PTEN. La charge mutationnelle est faible à 2,5 mutations/Mb. Le phénotype RER est MSI-H.

Le patient bénéficie initialement d'un protocole Stupp. Celui-ci est interrompu après 52 grays devant une pneumopathie, associée à une embolie pulmonaire oxygène-requérante, et la découverte d'une tumeur des voies urinaires sur hématurie.

Devant une dégradation de l'état général, aucun traitement spécifique n'a pu être entrepris par la suite, avec mise en place de soins palliatifs exclusifs. Le patient est décédé le 09 août 2020, soit 8 mois après sa prise en charge initiale.

3.1.4 Cas 4

Il s'agit d'un patient de 65 ans au diagnostic, présentant un LS connu avec mutation constitutionnelle hétérozygote du gène MSH2 (c.1022 T>C). Ses antécédents personnels sont marqués par un adénocarcinome colique en 2002 sous surveillance et une cardiopathie ischémique. Les antécédents familiaux comprennent un adénocarcinome colique chez le père, le frère et la sœur. Il présente un épisode de céphalées brutales en novembre 2019 faisant découvrir une lésion occipitale droite hémorragique (Figure 15). Une exérèse complète de la zone prenant le contraste est réalisée le 31 décembre 2019, retrouvant un GBM selon OMS 2021, promoteur MGMT hyperméthylé. L'immunohistochimie retrouve une perte d'expression MSH2 et MSH6. L'analyse du panel NGS retrouve des mutations de

TP53, PDGFRA et FGFR1. La charge mutationnelle est élevée à 17,5 mutations/Mb. Le phénotype RER est MSI-H.

Le patient bénéficie initialement d'un protocole Stupp, terminé en septembre 2020.

Au cours de la surveillance, on découvre en janvier 2021 une lésion nodulaire pariétale inférieure droite pour laquelle une exérèse complète de la zone prenant le contraste est réalisée le 23 février 2021, suivie de la reprise de TMZ en cures menseuelles à 200mg/m² J1-J5. On constate une nouvelle progression occipitale droite après 2 cycles en mai 2021. Il est entrepris un changement de ligne avec de la Lomustine, initialement à 160mg toutes les 6 semaines pour la première cure, puis à 120mg toutes les 6 semaines devant une toxicité digestive de grade 3. Une nouvelle progression est mise en évidence après 2 cycles en août 2021.

Devant la dégradation de l'état général avec un score OMS à 4, une prise en charge palliative exclusive est réalisée. Le patient est décédé le 25 septembre 2021, soit 22 mois après sa prise en charge initiale.

3.1.5 Cas 5

Il s'agit d'une patiente de 54 ans au diagnostic, présentant un LS connu avec mutation constitutionnelle hétérozygote du gène MSH2 (c.2005+1 G>A). Ses antécédents personnels sont marqués par un carcinome à cellules claires de l'ovaire associé à un adénocarcinome de l'endomètre en 2009 et la réalisation d'une colectomie sub-totale en juillet 2020. Les antécédents familiaux sont marqués par un adénocarcinome endométrial chez la mère et un adénocarcinome colique chez la tante maternelle. Elle présente en septembre 2021 des céphalées dans le cadre d'un syndrome d'HTIC, associées à une parésie hémicorporelle gauche, faisant découvrir chez une patiente droitrière, une lésion frontale droite (Figure 15). Une exérèse

complète de la zone prenant le contraste est réalisée le 12 octobre 2021, associée à la réalisation de thérapie photo dynamique dans le cadre de l'étude DOSINDYGO (NCT04391062). L'histologie met en évidence un GBM selon l'OMS 2021, promoteur MGMT non hyperméthylé. L'immunohistochimie retrouve une perte d'expression MSH2 et MSH6. L'analyse du panel NGS retrouve des mutations de TP53, PTEN, PIK3CA, CTNNB1 et PTPN11. La charge mutationnelle est élevée à 26,5 mutations/Mb. Le phénotype RER est MSI-H.

La patiente bénéficie initialement d'un protocole Stupp, réduit à 150mg/m² devant une thrombopénie de grade 3 à partir de la 4^{ème} cure. Le protocole s'est terminé en juillet 2022.

Au cours de la surveillance, la patiente présente une récurrence au niveau du pédoncule cérébelleux moyen droit en septembre 2022, pour laquelle on instaure du Pembrolizumab 200mg toutes les 3 semaines. Après 3 mois de traitement, en janvier 2023, il est mis en évidence une progression lésionnelle. Un changement de ligne par Lomustine 160mg toutes les 6 semaines et Bévacicumab 10mg/kg toutes les 2 semaines est proposé. Après 3 mois de traitement, devant une nouvelle progression lésionnelle en avril 2023, un changement de ligne est de nouveau entrepris, pour Carboplatine AUC5 toutes les 4 semaines et Bévacicumab 10mg/kg toutes les 2 semaines.

Devant une dégradation de l'état général, le traitement est interrompu en juin 2023 et la patiente est décédée le 20 juin 2023, soit 21 mois après sa prise en charge initiale.

3.1.6 Cas 6

Il s'agit d'un patient de 63 ans au diagnostic, présentant un LS connu avec mutation constitutionnelle hétérozygote du gène MSH2 (c.2135_2136insT). Ses

antécédents personnels sont marqués par un adénocarcinome colique en 1981. Les antécédents familiaux comportent des tumeurs du spectre étroit du LS au 1^{er} et 2nd degré. Il présente en 2020 une récurrence mésentérique de son adénocarcinome colique traité jusqu'en octobre 2020 par résection iléale et FOLFOX. En novembre 2020, l'imagerie cérébrale retrouve une lésion unique temporale postérieure droite diagnostiquée comme une métastase avec réalisation d'une irradiation stéréotaxique. En novembre 2021, devant une récurrence de la lésion temporale droite (Figure 15), une biopsie de la lésion est réalisée le 14 février 2022, retrouvant un GBM selon l'OMS 2021, promoteur MGMT non hyperméthylé. L'immunohistochimie retrouve une perte d'expression MSH2 et MSH6. L'analyse du panel NGS retrouve une mutation de TP53. La charge mutationnelle est faible à 13,4 mutations/Mb. Le phénotype RER est MSI-H.

Le patient bénéficie initialement d'un protocole Stupp, interrompu durant une période d'un mois en raison d'une complication infectieuse. Le protocole s'est terminé en décembre 2022.

Au cours de la surveillance, en septembre 2023, le patient présente une récurrence multifocale (frontale gauche, ponto mésencéphalique, corps calleux, cérébelleux, ...). Un traitement par TMZ à la posologie de 200mg/m² J1-J5 mensuel associé au Bévacizumab 10mg/kg toutes les 2 semaines est instauré. Finalement, le patient est décédé le 2 décembre 2023, soit 25 mois après sa prise en charge initiale.

3.2 Analyse des caractéristiques des patients de la cohorte

3.2.1 Données cliniques, radiologiques et génétiques

Les données cliniques et radiologiques de notre cohorte sont résumées dans la Table 11. Les imageries initiales sont présentées dans la Figure 15. Les mutations

germinales responsables du LS chez nos cas sont résumées dans la Table 12. On note un âge médian de 58,7 ans (intervalle interquartile IQ [32,4-63,3]), avec un score OMS inférieur ou égal à 2 pour l'ensemble des cas (100%). On retrouve 2 cas (33%) ne présentant pas d'antécédent personnel ou familial du spectre du LS.

Table 11 : Caractéristiques cliniques et radiologiques de la cohorte
IQ = Intervalle Inter quartile ; DS = Déviation standard

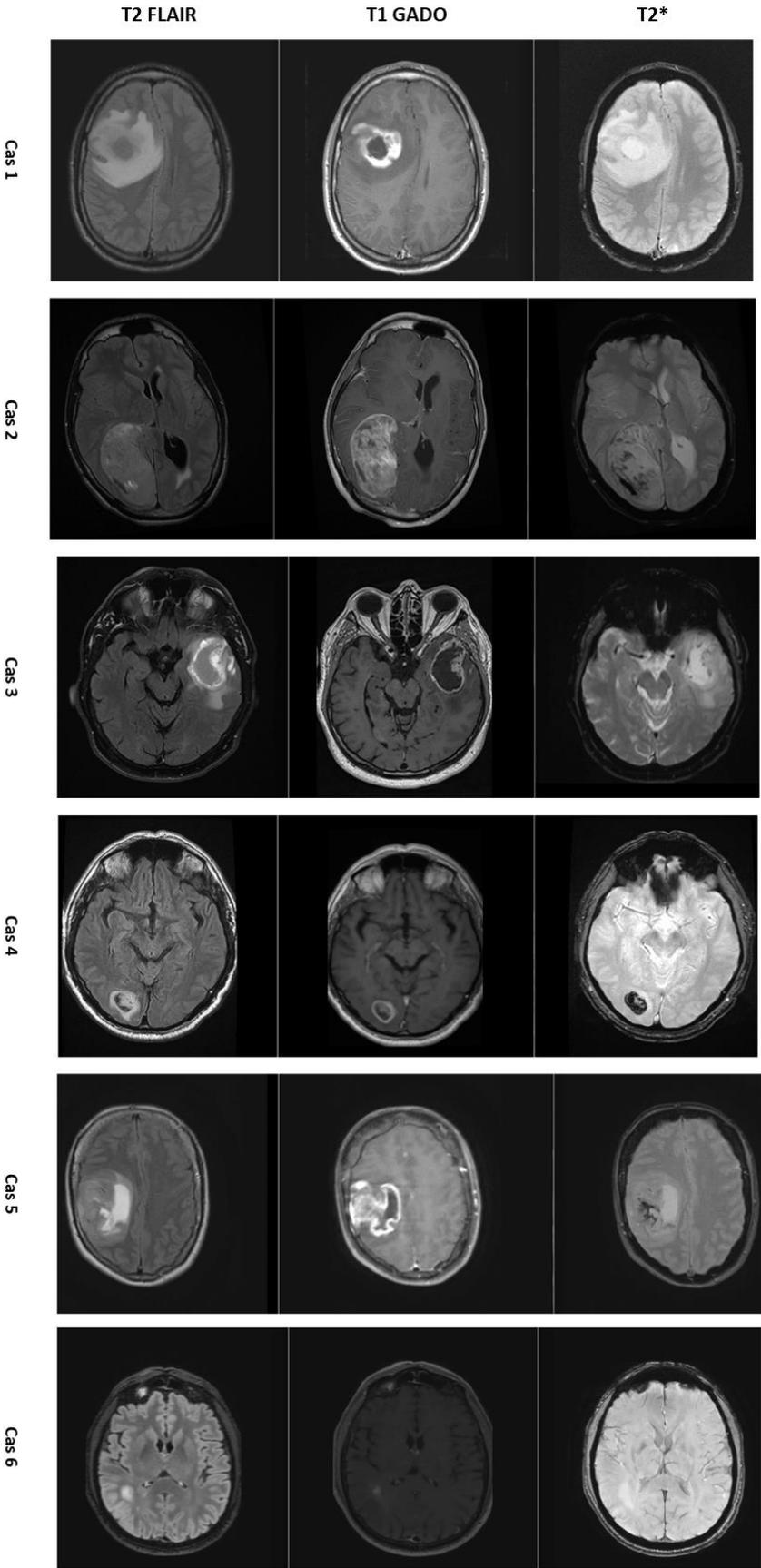
Age à la découverte (en années)	
Médiane [IQ 25-75]	58,7 [32,4-63,3]
Moyenne (DS)	48,7 (20,3)
Sexe (effectif)	
Homme (%)	5 (83%)
Femme (%)	1 (17%)
Antécédent personnel tumoral spectre LS (effectif)	
Oui (%)	4 (66%)
Non (%)	2 (33%)
Antécédents familial tumoral spectre LS (effectif)	
Oui (%)	4 (66%)
Non (%)	2 (33%)
Score OMS à la découverte (effectif)	
≤ 2 (%)	6 (100%)
> 2 (%)	0 (0%)
Présentation clinique initiale (effectif)	
Céphalées / HTIC (%)	3 (50%)
Epilepsie (%)	1 (17%)
Déficit moteur (%)	1 (17%)
Troubles phasiques (%)	1 (17%)

Localisation tumorale initiale (effectif)	
Frontale (%)	2 (33%)
Pariétale (%)	1 (17%)
Temporale (%)	2 (33%)
Occipitale (%)	1 (17%)
Caractéristiques radiologiques IRM initiale (effectif)	
Prise de contraste T1 Gadolinium (%)	6 (100%)
Remaniements hémorragiques (%)	4 (66%)

Table 12 : Mutations germinales responsables du syndrome de Lynch selon le cas

Mutation germinale LS	
Cas 1	MSH2 c.1165C>T ; p.Arg389Ter
Cas 2	PMS2 c.1653C>A ; p.(Cys551*)
Cas 3	MSH2 nt793-2 A>C
Cas 4	MSH2 c.1022 T>C ; p.Leu241Pro
Cas 5	MSH2 c.2005+1G>A
Cas 6	MSH2 c.2135_2136insT ; p.V712Xfs

Figure 15 : Illustration des données radiologiques initiales en imagerie par résonance magnétique (IRM) des 6 cas (T2* = séquence de susceptibilité magnétique pour les remaniements hémorragiques)



3.2.2 Données anatomopathologiques et immunohistochimiques

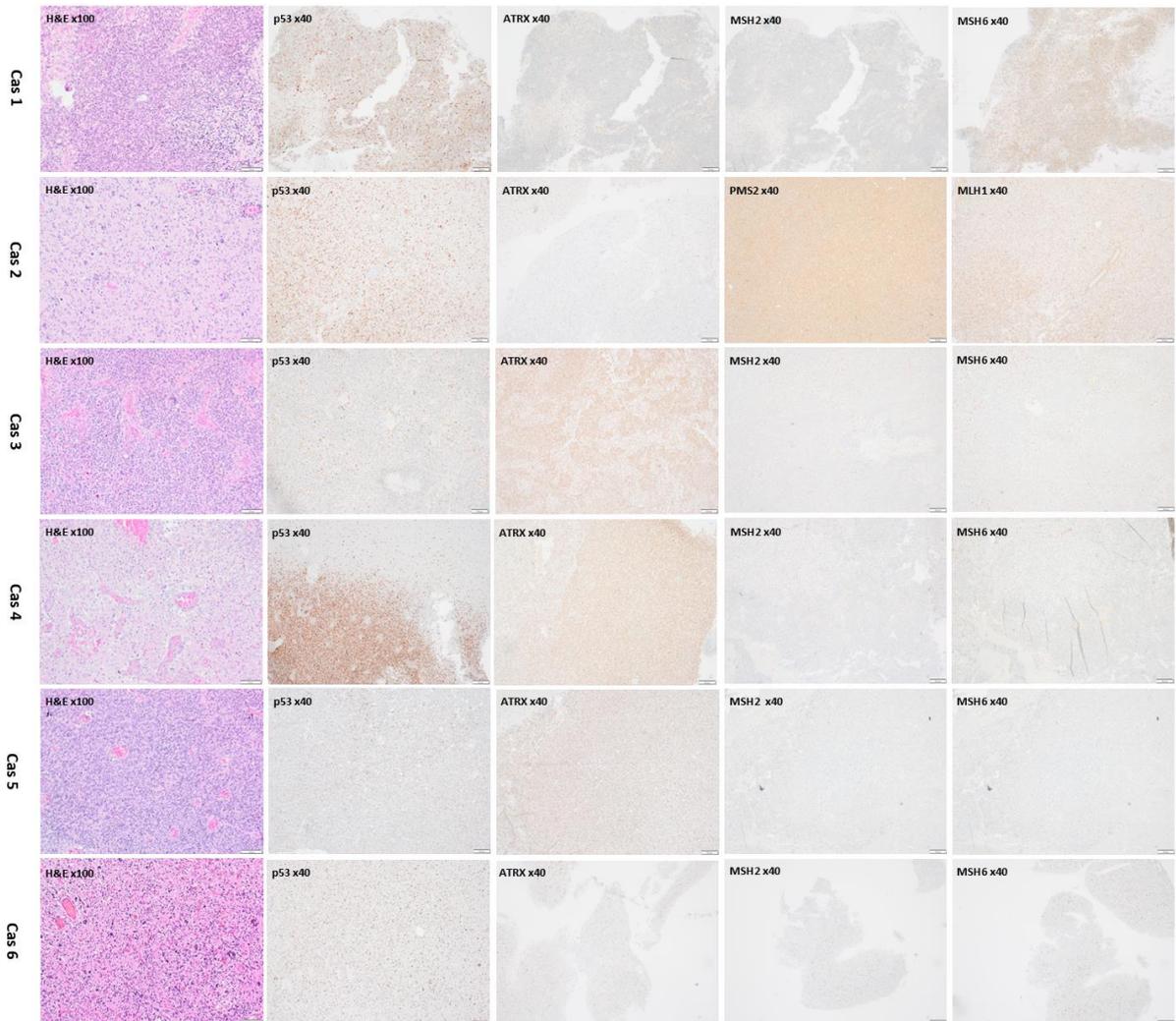
Les données anatomopathologiques et immunohistochimiques de la cohorte de cas présentant un GBM associé au LS sont résumées dans la Table 13. Les photographies des lames des tumeurs initiales sont présentées dans la Figure 16. On note principalement : la présence chez 66% des cas de cellules géantes, chez 83% des cas la présence d'une surexpression de p53 en IHC et une perte d'expression dans 50% des cas d'ATRX en IHC. On note aussi la conservation de l'ensemble des protéines MMR chez 1 cas (17%).

Table 13 : Caractéristiques anatomopathologiques et immunohistochimiques (IHC) de la cohorte

Prolifération endothéliocapillaire (effectif)	
Oui (%)	6 (100%)
Non (%)	0 (0%)
Foyer de nécrose (effectif)	
Oui (%)	6 (100%)
Non (%)	0 (0%)
Mitoses (effectif)	
Oui (%)	6 (100%)
Non (%)	0 (0%)
Cellules géantes (effectif)	
Oui (%)	4 (66%)
Non (%)	2 (33%)
Gemistocytes (effectif)	
Oui (%)	2 (33%)
Non (%)	4 (66%)
Surexpression p53 en IHC (effectif)	
Oui (%)	5 (83%)
Non (%)	1 (17%)
Perte d'expression ATRX en IHC (effectif)	
Oui (%)	3 (50%)
Non (%)	3 (50%)

Expression en IHC des protéines MMR (effectif)	
Perte MSH2 et MSH6 (%)	4 (66%)
Perte MSH2 uniquement (%)	1 (17%)
Absence de perte d'expression (%)	1 (17%)

Figure 16 : Illustration des lames d'anatomopathologie des 6 cas



3.2.3 Données de biologie moléculaire

Les données de biologie moléculaire de la cohorte de cas présentant un GBM associé au LS sont résumées dans la Figure 17. Ces données sont mises en regard avec certaines données cliniques, radiologiques, de génétique et d'anatomopathologie. On note principalement :

- L'absence pour l'ensemble des tumeurs de la cohorte de gain du 7 et perte du 10.
- La présence dans 100% des cas d'une altération moléculaire du gène TP53 (double mutation dans 66% des cas), avec pour l'ensemble des cas une perte de fonction de la protéine p53.
- La présence dans 66% des cas d'une altération moléculaire du gène PTEN, entraînant dans 50% des cas une perte de fonction et dans 50% des cas une protéine tronquée
- La présence dans 33% des cas d'une altération moléculaire du gène PIK3CA entraînant une protéine constitutivement activée ;
- L'absence pour l'ensemble de la cohorte d'amplification d'EGFR.

On note par ailleurs la présence d'une hyperméthylation du gène MGMT uniquement dans 1 seul cas (17%).

Concernant la recherche d'une instabilité microsatellitaire en biologie moléculaire, par le panel de 6 marqueurs, on retrouve dans 83% des cas un statut MSI-H (au moins 2 marqueurs) et 13% des cas un statut MSI-L (1 seul marqueur).

A propos de la charge mutationnelle, elle est élevée dans 66% des cas, avec une moyenne 29,2 mutations/Mb (écart type de 35,5) et une médiane de 16,2 mutations/Mb (IQ [13,8 – 24,2]).

En ce qui concerne l'analyse en méthylome (réalisée uniquement chez le Cas 6), selon la version 12.8 de la base de données DFKZ, cela permet de classer la tumeur dans les tumeurs gliales diffuses de haut grade neuroépithéliales de l'adulte sans possibilité de préciser davantage le diagnostic (Figure 18).

Figure 17 : Illustration des principales caractéristiques cliniques, radiologiques, génétiques, anatomopathologiques et de biologie moléculaire des 6 cas

		Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	
Données cliniques	Age	21	25	62	65	54	63	
	Sexe							
	ATCD tumeur personnel Lynch							66%
	ATCD tumeur familial Lynch							66%
Imagerie	Diagnostic tumeur cérébrale							
	Localisation tumorale							
	Prise de contraste							100%
Génétique	Remaniement hémorragique							66%
	Diagnostic génétique Lynch							
	IHC MMR							83%
Anatomopathologie	Phénotype RER							100%
	Cellules géantes							66%
	Gémistocytes							33%
	IHC Surexpression p53							83%
Biologie moléculaire	IHC Perte ATRX							50%
	7+/10-							0%
	TP53							100%
	PTEN							66%
	PIK3CA							33%
	G35							17%
	CTNNB1							17%
	PDGFRA							17%
	FGFR1							17%
	PTPN11							17%
	Amplification EGFR							0%
	Hyperméthylation MGMT							17%
	Charge mutationnelle élevée (nb mutation/Mb)	15,1	100	2,5	17,5	26,5	13,4	66%

Légende	
Caractéristiques	
Présente	
Absente	
Sexe	
Homme	
Femme	
Diagnostic tumeur (OMS 2021)	
Glioblastome, grade 4	
Localisation tumorale	
Frontale	
Pariétale	
Temporale	
Occipitale	
Diagnostic génétique	
Lynch MSH2	
Lynch PMS2	
IHC MMR	
Perte MSH2/MSH6	
Perte MSH2	
Phénotype RER	
MSI-H	
MSI-L	
Antécédents	
Antécédents	ATCD
Immunohistochimie	
Immunohistochimie	IHC
Méga-base	
Méga-base	Mb

Figure 18 : Analyse bio-informatique du méthylome du cas 6 selon la base de données DFKZ version 12.8

Version 12.8 of the brain classifier results (12.8)

Methylation classes (Highest level >= 0.3, lower levels >= 0.1, all of lowest level)		Calibrated score	Interpretation	
Adult Type Diffuse Gliomas		0.92	match	✓
	Diffuse High Grade Neuroepithelial Tumour [adult Type]	0.90	match	✓
	Diffuse High Grade Neuroepithelial Tumour [adult Type, Non Defined Type D]	0.88	no match	✗
	Mc Adult Type Diffuse High Grade Glioma, Idh Wildtype, Subtype F (novel)	0.88	no match	✗

Legend: ✓ Match (score >= 0.9) ✗ No match (score < 0.9): possibly still relevant for low tumor content and low DNA quality cases.

Class descriptions

MC Adult-type diffuse high grade glioma, IDH-wildtype, subtype F (novel): The "mc Adult-type diffuse high grade glioma, IDH-wildtype, subtype F (novel)" is comprised of diffuse, astrocytic gliomas that are IDH-wildtype and H3-wildtype (CNS WHO grade 4). This is a provisional methylation cluster for which more specific molecular and clinical associations are current lacking.

3.2.4 Données thérapeutiques et de survie

Les données thérapeutiques de la cohorte de cas présentant un GBM associé au LS sont résumées dans la Figure 19. On note la présence pour l'ensemble des patients d'une chirurgie d'exérèse initiale, complète pour les cas 1 à 5 (83% des cas), et partielle pour le Cas 6 (17% des cas). L'ensemble des patients a ensuite bénéficié d'une radiothérapie cérébrale, à la dose de 60 Grays en 30 fractions concomitante à la chimiothérapie par TMZ à la posologie de 75mg/m², selon le protocole Stupp. On note uniquement un arrêt prématuré de cette radiochimiothérapie concomitante pour le Cas 3 après 52 Grays. Les 5 autres cas ont ensuite bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante par TMZ, à la posologie de 200mg/m²/j (maximum 400mg/j) pendant 5 jours par mois, pour 6 cures mensuelles. On retrouve uniquement une diminution de posologie à partir de la 3^{ème} cure pour le Cas 1, et 4^{ème} cure pour le Cas 5 à 150mg/m² devant une thrombopénie de grade 3.

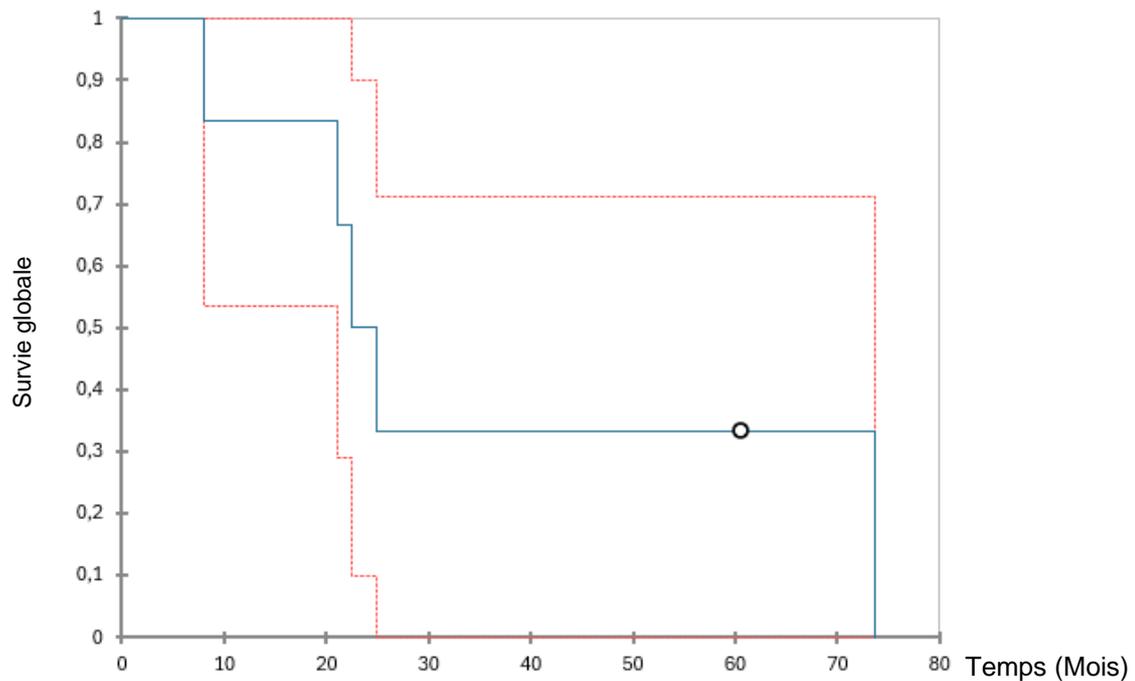
Parmi les 6 cas, 4 cas ont présenté une récurrence au cours de leur suivi, 1 patient est décédé précocement dans le cadre du protocole Stupp, et le dernier

patient n'a actuellement pas présenté de récurrence à l'issue du protocole Stupp. Les Cas 1 et Cas 5 ont pu bénéficier de l'immunothérapie.

- Pour le Cas 1, l'immunothérapie par Durvalumab à la posologie de 10mg/kg toutes les 3 semaines a été introduite lors de la seconde récurrence. Il avait bénéficié au moment de la première récurrence d'un traitement par Zolindacliclib associé à une chirurgie préalable. La survie sans progression sous immunothérapie est de 89 jours. On note une bonne tolérance.
- Pour le Cas 5, l'immunothérapie a été introduite à la première récurrence, sans chirurgie préalable possible, par Pembrolizumab à 200mg toutes les 3 semaines, arrêtée après 4 cures devant une progression précoce à 3 mois. La survie sans progression de cette ligne de traitement est de 118 jours. On note une bonne tolérance.

Les données de survie globale de la cohorte sont représentées dans la Figure 20 par la courbe de survie de Kaplan Meier. On retrouve une survie médiane globale à 23,8 mois (IC95% 21,0 – 73,6 mois), et une survie moyenne globale de 37,3 mois (écart type de 12,4 ; IC95% : 13,0 – 61,5 mois).

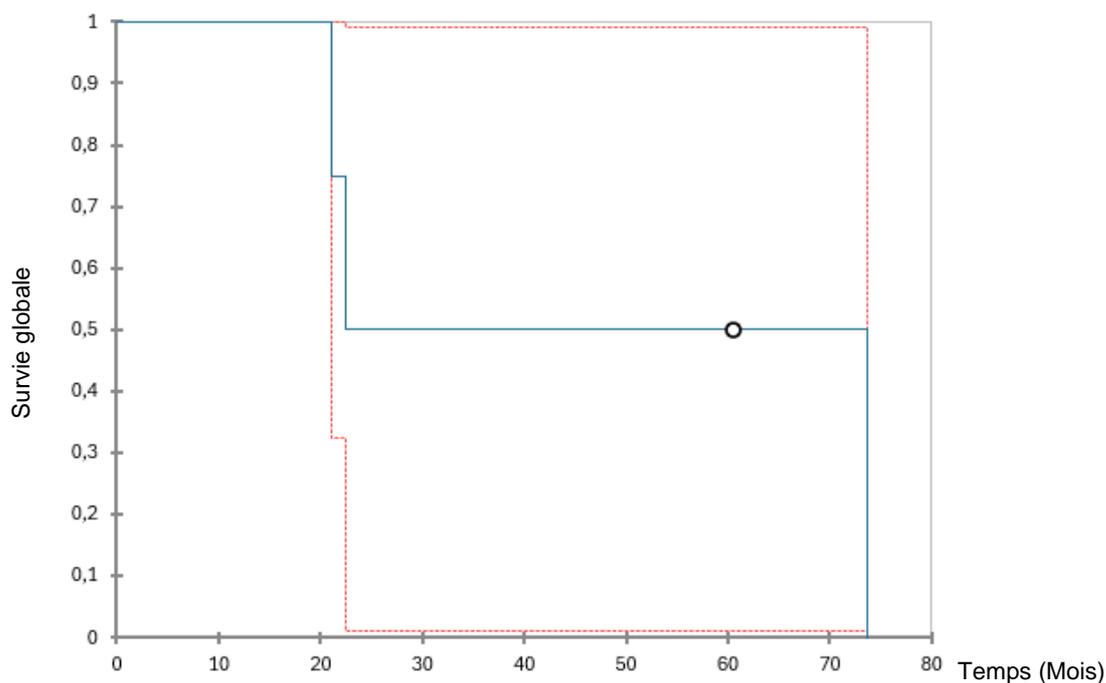
Figure 20 : Courbe de survie de Kaplan Meier pour l'ensemble des cas de la cohorte



Légende	
	Courbe de survie
	Intervalle de confiance à 95%
	Données censurées

Pour l'analyse de survie globale avec uniquement les cas présentant une charge mutationnelle élevée (cas 1, 2, 4 et 5), celle-ci est représentée dans la Figure 21 par la courbe de survie de Kaplan Meier. On retrouve une survie médiane globale à 67,1 mois (IC95% : 21,0 – 73,6 mois), et une survie moyenne globale à 47,7 mois (écart type : 18,3 ; IC95% : 11,7 – 83,6 mois).

Figure 21 : Courbe de survie de Kaplan Meier pour les cas avec une charge mutationnelle élevée



Légende	
	Courbe de survie
	Intervalle de confiance à 95%
	Données censurées

4 Discussion

4.1 Une nouvelle entité ?

Nous rapportons 6 cas de GBMs associés au LS. Ces patients avaient un **âge médian de 58,7 ans (âge moyen de 48,7 ans) légèrement plus jeune par rapport aux cohortes habituelles de GBMs**, pouvant être en lien avec la prédisposition génétique de ces patients à présenter des tumeurs multiples précocement au cours de leur vie. On ne peut exclure une influence de l'adressage systématique en oncogénétique des patients de moins de 30 ans au CHU de Lille [4]. On **retrouve une mutation du gène TP53 dans 100% des cas et une mutation PTEN dans**

66% des cas. Ces mutations semblent plus fréquentes que dans les populations de GBMs sans lien avec un syndrome génétique, où elles sont retrouvées respectivement dans 19-27% et 24-26% des cas [13]. *A contrario*, on retrouve une **absence d'amplification EGFR pour l'ensemble des patients de la cohorte et une absence de gain du chromosome 7 et de perte du chromosome 10.** On retrouve aussi, en histologie, la présence de **cellules géantes dans 66% des cas,** en IHC une **perte d'expression d'ATRX dans 50% des cas et une surexpression de p53 dans 83% des cas.**

Ces résultats sont concordants avec d'autres données de la littérature et notamment celles de l'étude de *Hadad et al. (2024)* qui a réalisé entre 2017 et 2022, une étude monocentrique étudiant le profil génomique de 459 GBMs (selon la classification de l'OMS 2021) consécutifs, naïfs de traitement, âgés d'au moins 25 ans. Il est retrouvé un sous-groupe tumoral distinct composé de 9 GBMs (2%) avec un profil hypermuté tumoral (≥ 15 mutations par mégabase), associé à une inactivation bi-allélique d'un gène du système MMR, affectant la protéine en IHC. Cette inactivation bi-allélique est secondaire à une mutation hétérozygote germinale initiale chez 4 patients présentant un LS. Ce groupe de tumeurs présente un âge de survenue plus jeune (médiane à 50 ans versus 63 ans pour les autres GBMs, $p < 0,01$). Il présente rarement des caractéristiques moléculaires attendues pour les GBMs (11% de mutation promoteur TERT *versus* 91% ; 0% amplification EGFR *versus* 45% ; 0% de gain de chromosome 7 et perte du chromosome 10). On retrouve d'autres signatures moléculaires avec une mutation ATRX (56% *versus* 1%), mutation TP53 (89% *versus* 29%), mutation NF1 (56% *versus* 19%), mutation PTEN (78% *versus* 56%), mutation SETD2 (67% *versus* 2%) et mutation activatrice PDGFRA sans amplification (33% *versus* 0%). On retrouve en histologie une

présence accrue de cellules géantes, soit localement ou de manière diffuse dans les prélèvements. Ceci se retrouve aussi dans d'autres études [101,102]. Enfin on retrouve chez ces patients une signature de méthylation de l'ADN ne correspondant pas au GBM de référence connu, et qui se rapproche plutôt de la classe « gliome de haut grade pédiatrique diffus, sous-type RTK1, sous-classe A ». **L'ensemble de ces données suggère l'existence d'un sous-type tumoral spécifique à ces tumeurs gliales de haut grade, IDH sauvage, nommé dans l'étude de Hadad et al. (2024) : « Glioblastome de novo avec déficience du système MMR, IDH sauvage »** [99]. Au sein de notre étude, seul 1 patient a bénéficié d'un méthylome, analysé selon la version 12.8 de la base de données DFKZ, classant la tumeur dans la catégorie des gliomes diffus de l'adulte, dans la sous-catégorie des tumeurs diffuses de haut grade neuroépithéliales. Elle est sous-classifiée mais sans concordance suffisante pour un sous-type de gliome diffus de haut grade IDH sauvage de type F (entité non existante dans la classification de l'OMS 2021). Ainsi, on peut suspecter une possible sous-classification non encore répertoriée pour ces tumeurs associées au LS. **Il serait donc intéressant de pouvoir proposer une analyse en méthylome systématique pour ce type de tumeur.**

On retrouve des **données similaires avec l'étude de Benusiglio et al. (2023)**, qui réunit 1225 patients entre 2017 et 2022 présentant un GBM ou astrocytome de grade 4, selon la classification de l'OMS 2021, naïf de traitement. Dans cette cohorte, il est mis en évidence 9 patients avec une déficience du système MMR, définie par la présence d'une mutation somatique du système MMR et une perte d'expression en IHC. Parmi ces 9 patients, 8/9 présentent un GBM et 1/9 un astrocytome de grade 4, 5/9 présentent un LS. On retrouve de plus 2/9 patients avec une inactivation bi allélique d'un gène du système MMR, et ces patients présentent

en histologie des cellules géantes, ainsi qu'une mutation NF1 et TP53 en analyse moléculaire. Ces 9 patients présentent un âge moyen au diagnostic de 35 ans (allant de 19 à 77 ans). On retrouve de plus la présence accrue de mutation ATRX (n=5/9), et aucune mutation du promoteur TERT, aucune amplification EGFR et uniquement 2/9 patients avec un gain du chromosome 7 et une perte du chromosome 10 [88].

Une autre étude descriptive de Kim et al. (2022) retrouve aussi pour des GBMs avec déficience du système MMR (n=9), dont certains avec LS (n=5/9), la présence accrue de mutations TP53, NF1, et l'amplification de PDGFRA. Il est aussi mis en évidence la présence de mutations PIK3CA. L'ensemble des cas présentant un LS présentait un statut MSI-H [103].

Cette entité nommée « Glioblastome de novo avec déficience du système MMR, IDH sauvage » dans l'étude de *Hadad et al. (2024)* semble **différer d'une autre entité décrite dans la littérature, intéressant une population plus jeune, pédiatrique, composée d'astrocytomes de haut grade IDH muté avec une déficience du système MMR**. Ceci pourrait expliquer l'absence de mise en évidence d'astrocytome de haut grade dans notre étude par l'exclusion des populations pédiatriques. Celle-ci est nommée dans l'étude « Astrocytome IDH muté avec une déficience du système MMR de novo » et concerne des patients présentant un astrocytome IDH muté, avec soit la présence d'un LS, ou d'une déficience constitutionnelle du système MMR. L'âge médian est de 14 ans, et on retrouve au niveau moléculaire une inactivation plus fréquente de TP53 et RB1, et une activation plus fréquente de la voie RTK/PI3K/AKT. Le pronostic de cette entité semble plus sombre avec une survie médiane de 15 mois [104].

4.2 Thérapies

La déficience du système MMR, qui peut être uniquement somatique, est un élément d'orientation vers une mutation germinale de LS. Elle a aussi une possible implication thérapeutique, notamment avec le TMZ et l'immunothérapie.

4.2.1 Le Témозolomide

Dans notre étude, l'ensemble des patients a été traité par du TMZ au moins durant la première ligne avec le protocole Stupp. Le TMZ est un agent alkylant mono fonctionnel, induisant des anomalies par l'ADN notamment par la méthylation de la guanine en position O⁶. Ceci entraîne normalement l'activation du système MMR, qui réalise des réparations aberrantes avec des cassures double brin induisant l'apoptose. En cas de déficience du système MMR, la cellule peut survivre, avec l'acquisition de mutations multiples induisant un profil hypermuté. **Ceci conduit à une résistance au TMZ des tumeurs gliales de haut grade avec déficience du système MMR.** On ne retrouve cependant **pas de résistance semblable avec la Lomustine qui est un agent alkylant bi fonctionnel** [91,92].

Des données identiques ont été reproduites sur plusieurs modèles *ex vivo* avec des cellules de gliomes présentant une déficience du système MMR. **On retrouve pour l'ensemble de ces modèles une résistance au TMZ et une sensibilité à la Lomustine** [90]. **Il donc nécessaire de s'interroger sur la pertinence de l'utilisation du TMZ en première ligne dans le cadre du protocole Stupp dans cette population spécifique.**

Par ailleurs, il est suggéré par des données de la littérature d'une possible restauration de la sensibilité au TMZ par l'utilisation conjointe inhibiteur de poly-ADP-ribose-polymérase (PARP), protéine normalement impliquée dans la réparation de l'ADN [93].

4.2.2 L'immunothérapie

Au sein de notre étude, seuls 2 cas ont reçu un traitement par immunothérapie (Pembrolizumab ou Durvalumab), et uniquement lors de la première ou seconde récurrence, avec un bénéfice limité devant une progression précoce. Nous pouvons tout de même nous interroger sur l'éventualité d'une pseudo progression en lien avec l'immunothérapie [105], mais nous n'avons malheureusement pas de données anatomopathologiques pour conclure. **Cependant, l'évolution rapidement défavorable au décours est plutôt en faveur de l'absence de réponse à l'immunothérapie.**

Des données contradictoires sont aussi rapportées dans la littérature, avec notamment l'étude de *Hodges et al. (2017)* menée sur 327 gliomes, dont 198 GBMs entre 2009 et 2016. Cette étude met en évidence une relation significative entre une charge mutationnelle élevée (supérieure à 20 mutations par 1,4 mégabase) et la perte d'expression en IHC des protéines du système MMR. Elle ne retrouve cependant pas d'association significative avec un afflux accru de lymphocytes T CD8+, ni avec une surexpression de PD1. **On ne retrouve donc pas de marqueurs en faveur d'un intérêt de l'immunothérapie au sein de cette étude**, mais il est à noter que près de la moitié des GBMs sont des récurrences, pouvant faire perdre de la puissance statistique [98].

On retrouve dans la littérature de rares cas rapportés d'utilisation d'immunothérapie dans le cadre de GBMs associés au LS. Il est proposé l'utilisation de Nivolumab associé à de la radiothérapie, dans le cadre d'une récurrence de GBMs après un traitement initial par protocole Stupp, ayant permis une survie de 20 mois après la récurrence aux dernières nouvelles [106]. En effet, **l'utilisation de la radiothérapie pourrait avoir un effet synergique à l'immunothérapie en**

induisant une réponse immunitaire plus importante par une majoration de présentation d'antigènes tumoraux, correspondant à l'effet abscopal. Ceci a été démontré sur des modèles murins de gliomes traités par radiothérapie associée à une immunothérapie anti PD-1. On retrouve une survie significativement accrue, avec des patients longs survivants, en lien avec la présence d'une infiltration accrue de lymphocytes T cytotoxiques CD8+, comparée au groupe avec immunothérapie seule ou radiothérapie seule [107]. Il pourrait être intéressant de conduire des études avec double immunothérapie anti PD-L1 et anti-CTLA4, éventuellement associée à une irradiation, chez des patients présentant des gliomes de haut de grade de l'adulte, associés à une déficience du système MMR [95].

La variabilité de réponses à l'immunothérapie, y compris au sein de GBMs présentant une déficience du système MMR, pourrait être expliquée par une **variabilité d'expression du complexe majeur histocompatibilité de classe 1, nécessaire dans la présentation des antigènes.** Une mutation acquise au sein du gène encodant la β 2-microglobuline pourrait être à l'origine d'une perte d'expression de ce complexe majeur histocompatibilité, entraînant une moindre réponse immunitaire. [108]. D'autres études sont nécessaires afin de connaître la valeur pronostique de ce paramètre sur la réponse à l'immunothérapie.

On notera enfin que nous ne trouvons, dans la littérature, aucune étude ou rapport de cas avec une utilisation en première ligne d'immunothérapie PD-1 dans le cadre d'un GBM avec déficience du système MMR.

Ainsi, il serait intéressant de pouvoir mettre en évidence des biomarqueurs permettant d'identifier une sous-catégorie de GBMs pouvant bénéficier de l'immunothérapie. Dans ce contexte, l'analyse de la charge mutationnelle est l'une des pistes explorées.

4.3 Charge mutationnelle et micro-environnement tumoral

La charge mutationnelle, correspondant au nombre de mutations somatiques au sein de la tumeur, semble être corrélée à la présence d'une déficience du système MMR. Dans notre étude, nous retrouvons une **charge mutationnelle élevée pour 66% des patients, avec une moyenne de 29,2 mutations par mégabase**. Ceci est **similaire à l'étude de Richardson et al. (2023)** qui a analysé 18 astrocytomes, principalement de grade 4 (n=14/18) et 20 GBMs, avec déficience du système MMR. Ils sont comparés à 361 astrocytomes et 906 GBMs sans déficience du système MMR. Il est mis en **évidence une charge mutationnelle significativement plus importante en présence d'une déficience du système MMR**. Pour les astrocytomes avec déficience du système MMR, on retrouve 84,9 ($\pm 13,0$) mutations par mégabase versus 15,1 ($\pm 0,9$) pour les astrocytomes sans déficience du système MMR ($p < 0,0001$). Pour les GBMs avec déficience du système MMR, on retrouve 131,9 ($\pm 14,8$) mutations par mégabase versus 13,6 ($\pm 0,6$) pour les GBMs sans déficience du système MMR ($p < 0,0001$). **De même, l'acquisition secondaire d'une déficience du système MMR entraîne une augmentation significative de la charge tumorale, pouvant être secondaire à l'utilisation de TMZ**, suggérant que la charge mutationnelle est la conséquence de l'acquisition de cette déficience du système MMR [100]. D'autres études ont mis en évidence des résultats similaires avec un phénotype hypermuté lié à la présence d'une déficience du système MMR dans les tumeurs gliales de haut grade [101,102].

Des modèles *ex vivo* viennent appuyer ces données, avec un phénotype hypermuté pouvant être secondaire à un traitement par TMZ (pas d'incidence de la radiothérapie ou de la Lomustine). Cette signature mutationnelle se recoupe avec les cellules présentant une déficience du système MMR naïf de traitement. Il est de plus

mis en évidence sur ces modèles ex vivo un moindre gain de survie sous traitement, par l'acquisition de ce phénotype hypermuté, contrairement à d'autres cancers comme le cancer colorectal hypermuté. L'hypothèse serait une moindre réponse immunitaire par une moindre infiltration lymphocytaire au niveau du système nerveux central par rapport aux autres localisations tumorales. Il est aussi mis en évidence, malgré un nombre d'antigènes élevés, une moindre qualité de ceux-ci avec notamment de nombreux sous-clones ne permettant pas une réponse immunitaire optimale [90].

Par ailleurs, la présence d'une infiltration lymphocytaire particulièrement par des T CD8+ plutôt que des T CD4+ qui serait de meilleur pronostic. Le marqueur PD-L1, ligand du récepteur de PD-1 exprimé à la surface des lymphocytes, entraîne une inhibition de la réponse lymphocytaire. Ainsi, dans différentes tumeurs (poumon, mélanome, ...), l'expression de PD-L1 est recherchée afin d'indiquer un traitement par immunothérapie. Cependant, dans les gliomes, même si la **surexpression de PD-L1 semble être corrélée positivement avec le grade tumoral et donc une moindre survie, celle-ci ne semble pas être un bon critère à lui seul pour indiquer un traitement par immunothérapie** [109]. Ceci est possiblement dû à l'inclusion dans ces études de GBMs en récurrence, qui sont possiblement moins bons répondeurs à l'immunothérapie du fait de sous-clones présentant des néo-antigènes induits par les thérapies antérieures, non reconnus par le système immunitaire [110].

4.4 Données de survie

Dans notre étude, nous retrouvons une survie médiane globale de 23,8 mois, supérieure aux données épidémiologiques présentes dans la littérature pour les GBMs, avec des survies médianes aux alentours de 8 mois [4,9], et de 16 mois avec un traitement par protocole Stupp [39]. **Ainsi la survie de ces GBMs associés au**

LS semble plus importante que pour les autres GBMs. Cette donnée est concordante avec les données de la littérature, comme dans l'étude de *Hadad et al.* (2024) qui retrouve une survie médiane de 36,6 mois dans les GBMs associés au LS [99]. Il serait nécessaire de confirmer ces résultats avec des cohortes plus larges.

4.5 Caractérisation du statut MMR tumoral

Dans notre étude, 5/6 cas présentaient une perte d'expression d'au moins une protéine du système MMR, avec présence d'un statut MSI-H en biologie moléculaire à l'Hexaplex. Pour le dernier cas, celui-ci ne présentait pas de perte d'expression des protéines du système MMR, et son statut en biologie moléculaire est MSI-L. Ceci illustre le manque de sensibilité de l'IHC.

Les recommandations actuelles sont issues d'études dans le cadre du cancer colorectal. Afin d'avoir une bonne sensibilité, il est préconisé de réaliser une double technique pour identifier le statut MMR tumoral, à la fois par IHC, et par la recherche d'une instabilité microsatellitaire en biologie moléculaire par PCR, avec une analyse d'au moins 6 marqueurs (exclusion du pentaplex dans les tumeurs cérébrales par manque de sensibilité) [111]. **Cette double analyse a une bonne sensibilité pour le cancer colorectal, mais est plus limitée pour d'autres localisations tumorales et notamment pour les tumeurs cérébrales.** Dans ce cadre, d'autres techniques ont été développées et **notamment l'utilisation de marqueurs de répétition mononucléotidiques longs**, avec un panel de 8 marqueurs. Celui-ci a démontré une meilleure sensibilité notamment pour les tumeurs non colorectales, mais nécessite une comparaison à du tissu sain, pouvant être obtenu par prélèvement sanguin. **Cette technique pourrait être intéressante en cas de mise en défaut de la double analyse par IHC et par le panel de 6 marqueurs** [112].

Ainsi, au vu des données de notre étude et de la littérature, **nous pouvons proposer une recherche systématique de la déficience du système MMR par IHC et par biologie moléculaire par hexaplex, en cas de présence de suspicion de LS associé à un GBM.** Ceci est concordant avec les recommandations de l'institut national du cancer 2021.

4.6 Les critères d'adressage en oncogénétique pour suspicion de LS

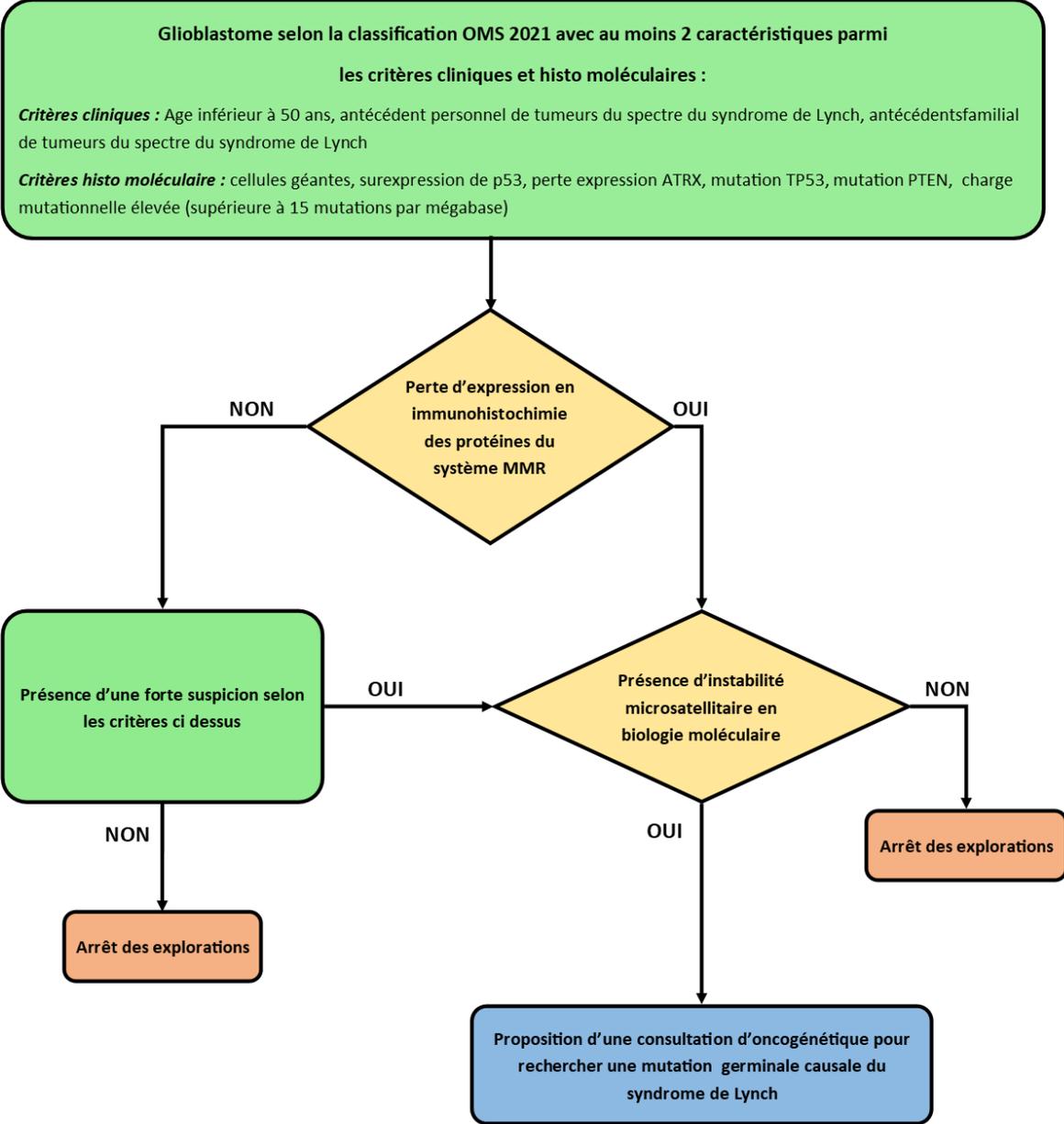
Les patients au sein de notre étude ont été adressés en oncogénétique pour suspicion de LS selon les critères définis au sein de notre établissement, par la présence d'au moins un critère parmi : GBM avant l'âge de 30 ans ; d'un antécédent personnel ou familial au 1^{er} degré de tumeur du spectre du LS ; de plusieurs antécédents familiaux au 2nd degré de cancer du spectre élargi du LS. **Ces critères manquent probablement de sensibilité, car uniquement basés sur des données cliniques, comme le démontre l'étude de cohorte de *Latham et al.* avec 45% de patients avec un LS qui ne présentaient pas les critères d'adressage clinique [67].**

Ainsi, l'étude de *Benusiglio et al.* (2023) retrouve 5 patients présentant un GBM associé à un LS. Pour 4 patients, la découverte du LS est secondaire à la découverte de la tumeur cérébrale, avec un âge moyen de 31 ans (allant de 22 à 47 ans). Aucun patient n'avait d'antécédent personnel de tumeur, ni d'antécédent au premier degré de tumeur du spectre élargi du LS. On retrouve cependant chez l'ensemble des patients, un antécédent familial au second degré de tumeur appartenant au spectre élargi du LS (2 cancers colorectaux, 1 cancer du pancréas et 1 cancer des voies urinaires). Trois patients présentaient une perte MSH2 et 1 patient présentait une perte MLH1. Ainsi dans le cadre de cette étude, il est proposé

une recherche systématique de LS devant un GBM si le patient a moins de 50 ans, ou présente des antécédents personnels ou familiaux de cancers liés au spectre du LS, ou présente des critères histologiques ou en IHC de déficience du système MMR : surexpression de p53, perte d'expression ATRX, présence de cellules géantes [88].

Les données issues de notre étude, ainsi que des études antérieures déjà rapportées ci-dessus, permettent de proposer des critères d'adressage en oncogénétique pour une suspicion de LS à la fois sur des critères cliniques, mais aussi histo-moléculaires pour en augmenter la sensibilité [88,99,103]. Ainsi, le critère d'adressage sur l'âge semble inadapté, avec une population certes plus jeune que la population de l'ensemble des GBMs, mais avec un âge médian plutôt vers 50 ans. Il pourrait donc être revu à la hausse vers cet âge médian. On peut y ajouter des **critères histo-moléculaires** avec : présence de cellules géantes, surexpression de p53, perte d'expression ATRX, présence d'une mutation TP53, présence d'une mutation PTEN, une charge mutationnelle élevée supérieure à 15 mutations par mégabase (technique pour le moment non réalisée en pratique courante). **Un seuil de 2 critères parmi les critères cliniques et histomoléculaires ci-dessus permettrait d'adresser l'ensemble des cas identifiés dans les différentes études sans inclure de manière systématique tout patient d'âge inférieur à 50 ans.** L'arbre décisionnel proposé, qui nécessiterait d'être confirmé par des études ultérieures, est représenté dans l'algorithme de la Figure 22.

Figure 22 : Proposition d'arbre décisionnel pour des explorations à la recherche d'un syndrome de Lynch devant un Glioblastome selon la classification de l'OMS 2021



4.7 Les forces et limites de l'étude

Les forces de notre étude sont :

- A notre connaissance, une des plus grandes cohortes de patients présentant un gliome de haut grade associé à un LS.
- Une étude multicentrique, avec un faible nombre de données manquantes, avec une analyse monocentrique de l'ensemble des données d'anatomopathologie et de biologie moléculaire.
- Une revue de la littérature des études antérieures.

Les limites de notre étude sont :

- Biais de recueil avec des données recueillies en rétrospectif à partir des dossiers informatisés et physiques des patients.
- Biais de sélection avec recherche d'un LS uniquement dans le cadre de critères d'adressage définis au sein de notre institution.
- Un faible nombre de patients dans notre cohorte limitant les possibilités d'analyses et notamment les analyses de survie.

4.8 Ouverture

Au vu de l'ensemble des données de littérature et des données de notre étude, il semble très intéressant de pouvoir poursuivre les explorations de l'association gliome de haut grade et LS. **Il existe en effet de multiples répercussions, à la fois pour le patient avec des possibilités thérapeutiques novatrices pouvant accroître son espérance de vie, mais aussi pour l'entourage avec le conseil génétique.**

L'analyse plus précise de ce type de gliome en comparaison à d'autres types tumoraux MSI (cancer colo-rectal, cancer de l'endomètre actuellement

mieux étudiés et bénéficiaires de l'immunothérapie) pourrait permettre de mieux comprendre les spécificités des gliomes, sur leur pathogenèse et le micro-environnement qui les entoure.

Ainsi, il est nécessaire de réaliser autant que possible, une recherche de déficience du système MMR et d'adresser les patients en oncogénétique le cas échéant, selon les critères que nous proposons, notamment au travers de l'arbre décisionnel.

Par ailleurs, il semblerait intéressant de pouvoir mettre en place un recueil national de ces patients afin de réaliser une cohorte plus importante permettant d'obtenir des résultats plus solides. **Ceci permettrait de mieux caractériser cette population afin de pouvoir améliorer les critères de dépistage, d'établir des recommandations pour une prise en charge plus personnalisée et optimale de ces tumeurs.**

Conclusion en français

Notre étude permet de décrire des tumeurs gliales de haut grade associées au syndrome de Lynch, en identifiant les particularités cliniques, histologiques et immuno-histochimiques spécifiques à cette population. Cela suggère l'existence d'une sous-entité potentielle au sein des glioblastomes, avec des implications thérapeutiques spécifiques et une tendance à un meilleur pronostic. Nous proposons un nouvel arbre décisionnel pour orienter la recherche d'un syndrome de Lynch lors de la découverte d'un glioblastome. Toutefois, ces données, basées sur des études de petite taille, nécessitent une confirmation par une cohorte plus large, qui pourrait être menée au niveau national sous l'égide de l'Association des Neuro Oncologue d'Expression Française (ANOCEF).

Liste des tables

Table 1 : Données épidémiologiques GBM et astrocytome de grade 4	16
Table 2 : Critères diagnostiques selon OMS 2021 pour le glioblastome et astrocytome de grade 4	26
Table 3 : Comparaison des données de biologie moléculaire entre GBM et astrocytome de grade 4	27
Table 4 : Critères Amsterdam I.....	37
Table 5 : Critères Amsterdam II.....	38
Table 6 : Critères de Bethesda revisités.....	39
Table 7 : Clinical and radiological characteristics of the cohort	59
Table 8 : Germline mutations responsible for Lynch syndrome according to the case	60
Table 9 : Anatomopathological and immunohistochemistry characteristic of the cohort	62
Table 10 : Critères de Bethesda révisés.....	77
Table 11 : Caractéristiques cliniques et radiologiques de la cohorte	90
Table 12 : Mutations germinales responsables du syndrome de Lynch selon le cas	91
Table 13 : Caractéristiques anatomopathologiques et immunohistochimiques (IHC) de la cohorte	93

Liste des figures

Figure 1 : Fréquence des symptômes rapportés au médecin généraliste dans les 6 mois précédant le diagnostic de tumeur cérébrale / Illustration adaptée de McKinnon réalisé à l'aide du logiciel Biorender [30].....	23
Figure 2 : Classification histo-moléculaire des gliomes diffus de l'adulte selon l'OMS 2021 / Illustration réalisée à l'aide du logiciel Biorender	26
Figure 3 : Plan Personnalisé de Soins (PPS) d'une tumeur gliale de grade 4 / Document réalisé selon les recommandations en vigueur explicité ci-dessus	30
Figure 4 : Schéma du système Mismatch Repair (MMR) / Illustration réalisée à l'aide du logiciel Biorender	35
Figure 5 : Illustration de la technique de séquence Haut-Débit Illumina / Issue des documents d'information du laboratoire Illumina.....	41
Figure 6 : Schéma d'action du Témzolomide selon l'efficacité du système MMR / Illustration issue de l'étude Head et al. [92]	48
Figure 7 : Illustration of the initial radiological data in magnetic resonance imaging (MRI) for the 6 cases (T2* = magnetic susceptibility sequence for hemorrhagic changes)	61
Figure 8 : Illustration of the pathology slides for the 6 cases	63
Figure 9 : Illustration of the main clinical, radiological, genetic, pathological, and molecular biology characteristics of the 6 cases.....	64
Figure 10 : Bioinformatics analysis of the methylome for case 6 according to the DFKZ database version 12.8	65
Figure 11 : Illustration of treatments undertaken since diagnosis with the associated survival for the 6 cases	66
Figure 12 : Kaplan-Meier survival curve for all cases in the cohort.....	67
Figure 13 : Kaplan-Meier survival curve for cases with high mutational burden in the cohort.....	68
Figure 14 : Proposed decision tree for exploring Lynch syndrome in the context of a glioblastoma according to the 2021 WHO classification	74
Figure 15 : Illustration des données radiologiques initiales en imagerie par résonance magnétique (IRM) des 6 cas (T2* = séquence de susceptibilité magnétique pour les remaniements hémorragiques)	92
Figure 16 : Illustration des lames d'anatomopathologie des 6 cas.....	94
Figure 17 : Illustration des principales caractéristiques cliniques, radiologiques, génétiques, anatomopathologiques et de biologie moléculaire des 6 cas	96
Figure 18 : Analyse bio-informatique du méthylome du cas 6 selon la base de données DFKZ version 12.8	97

Figure 19 : Illustration des traitements entrepris depuis le diagnostic avec la survie associée pour les 6 cas	99
Figure 20 : Courbe de survie de Kaplan Meier pour l'ensemble des cas de la cohorte	100
Figure 21 : Courbe de survie de Kaplan Meier pour les cas avec une charge mutationnelle élevée.....	101
Figure 22 : Proposition d'arbre décisionnel pour des explorations à la recherche d'un syndrome de Lynch devant un Glioblastome selon la classification de l'OMS 2021.....	113

Références

- [1] Rhun EL, Guckenberger M, Smits M, Dummer R, Bachelot T, Sahm F, et al. EANO–ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours☆. *Ann Oncol* 2021;32:1332–47. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.016>.
- [2] Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, Patil N, Tihan T, Cioffi G, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:381–406. <https://doi.org/10.3322/caac.21693>.
- [3] Ostrom QT, Gittleman H, Stetson L, Virk SM, Barnholtz-Sloan JS. Epidemiology of Gliomas. In: Raizer J, Parsa A, editors. *Curr. Underst. Treat. Gliomas*, Cham: Springer International Publishing; 2015, p. 1–14. https://doi.org/10.1007/978-3-319-12048-5_1.
- [4] Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016—2020. *Neuro-Oncol* 2023;25:iv1–99. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad149>.
- [5] Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers n.d. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales> (accessed September 24, 2023).
- [6] Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol* 2021;23:1231–51. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
- [7] Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 2018;555:469–74. <https://doi.org/10.1038/nature26000>.
- [8] Davis ME. Epidemiology and Overview of Gliomas. *Semin Oncol Nurs* 2018;34:420–9. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2018.10.001>.
- [9] Brown NF, Ottaviani D, Tazare J, Gregson J, Kitchen N, Brandner S, et al. Survival Outcomes and Prognostic Factors in Glioblastoma. *Cancers* 2022;14:3161. <https://doi.org/10.3390/cancers14133161>.
- [10] Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Maran A, Trétarre B, et al. French Brain Tumor DataBase: 5-Year Histological Results on 25 756 Cases. *Brain Pathol* 2011;21:633–44. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2011.00491.x>.
- [11] Darlix A, Zouaoui S, Rigau V, Bessaoud F, Figarella-Branger D, Mathieu-Daudé H, et al. Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. *J Neurooncol* 2017;131:525–46. <https://doi.org/10.1007/s11060-016-2318-3>.

- [12] Brodbelt A, Greenberg D, Winters T, Williams M, Vernon S, Collins VP. Glioblastoma in England: 2007–2011. *Eur J Cancer* 2015;51:533–42. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.014>.
- [13] Ohgaki H, Kleihues P. The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2013;19:764–72. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3002>.
- [14] Ohgaki H, Kleihues P. Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. *Am J Pathol* 2007;170:1445–53. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070011>.
- [15] Li KK-W, Shi Z-F, Malta TM, Chan AK-Y, Cheng S, Kwan JSH, et al. Identification of subsets of IDH-mutant glioblastomas with distinct epigenetic and copy number alterations and stratified clinical risks. *Neuro-Oncol Adv* 2019;1:vdz015. <https://doi.org/10.1093/naajnl/vdz015>.
- [16] Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, Westphal M. Cost of Migration: Invasion of Malignant Gliomas and Implications for Treatment. *J Clin Oncol* 2016. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.05.063>.
- [17] Cunha MLV da, Maldaun MVC. Metastasis from glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *Rev Assoc Médica Bras* 2019;65:424–33. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.3.424>.
- [18] Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, Campos B, Nounshmehr H, Salama SR, et al. The Somatic Genomic Landscape of Glioblastoma. *Cell* 2013;155:462–77. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.034>.
- [19] Clara CA, Marie SKN, de Almeida JRW, Wakamatsu A, Oba-Shinjo SM, Uno M, et al. Angiogenesis and expression of PDGF-C, VEGF, CD105 and HIF-1 α in human glioblastoma. *Neuropathology* 2014;34:343–52. <https://doi.org/10.1111/neup.12111>.
- [20] Unruh D, Schwarze SR, Khoury L, Thomas C, Wu M, Chen L, et al. Mutant IDH1 and thrombosis in gliomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 2016;132:917–30. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1620-7>.
- [21] Klemm F, Maas RR, Bowman RL, Kornete M, Soukup K, Nassiri S, et al. Interrogation of the Microenvironmental Landscape in Brain Tumors Reveals Disease-Specific Alterations of Immune Cells. *Cell* 2020;181:1643-1660.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.007>.
- [22] Chang AL, Miska J, Wainwright DA, Dey M, Rivetta CV, Yu D, et al. CCL2 Produced by the Glioma Microenvironment Is Essential for the Recruitment of Regulatory T Cells and Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Res* 2016;76:5671–82. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0144>.
- [23] Lee JH, Lee JE, Kahng JY, Kim SH, Park JS, Yoon SJ, et al. Human glioblastoma arises from subventricular zone cells with low-level driver mutations. *Nature* 2018;560:243–7. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0389-3>.
- [24] Alcantara Llaguno S, Sun D, Pedraza AM, Vera E, Wang Z, Burns DK, et al. Cell-of-origin susceptibility to glioblastoma formation declines with neural lineage restriction. *Nat Neurosci* 2019;22:545–55. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0333-8>.

- [25] Neftel C, Laffy J, Filbin MG, Hara T, Shore ME, Rahme GJ, et al. An Integrative Model of Cellular States, Plasticity, and Genetics for Glioblastoma. *Cell* 2019;178:835-849.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.024>.
- [26] Sasaki M, Knobbe CB, Itsumi M, Elia AJ, Harris IS, Chio IIC, et al. D-2-hydroxyglutarate produced by mutant IDH1 perturbs collagen maturation and basement membrane function. *Genes Dev* 2012;26:2038–49. <https://doi.org/10.1101/gad.198200.112>.
- [27] Chen R, Nishimura MC, Kharbanda S, Peale F, Deng Y, Daemen A, et al. Hominoid-specific enzyme GLUD2 promotes growth of IDH1R132H glioma. *Proc Natl Acad Sci* 2014;111:14217–22. <https://doi.org/10.1073/pnas.1409653111>.
- [28] Waitkus MS, Pirozzi CJ, Moure CJ, Diplas BH, Hansen LJ, Carpenter AB, et al. Adaptive Evolution of the GDH2 Allosteric Domain Promotes Gliomagenesis by Resolving IDH1R132H-Induced Metabolic Liabilities. *Cancer Res* 2018;78:36–50. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1352>.
- [29] Venteicher AS, Tirosh I, Hebert C, Yizhak K, Neftel C, Filbin MG, et al. Decoupling genetics, lineages, and microenvironment in IDH-mutant gliomas by single-cell RNA-seq. *Science* 2017;355:eaai8478. <https://doi.org/10.1126/science.aai8478>.
- [30] McKinnon C, Nandhabalan M, Murray SA, Plaha P. Glioblastoma: clinical presentation, diagnosis, and management. *BMJ* 2021;374:n1560. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1560>.
- [31] Chen H, Judkins J, Thomas C, Wu M, Khoury L, Benjamin CG, et al. Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma. *Neurology* 2017;88:1805–13. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003911>.
- [32] Recommendations organised by site of cancer | Suspected cancer: recognition and referral | Guidance | NICE 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/Recommendations-organised-by-site-of-cancer> (accessed November 29, 2023).
- [33] Law I, Albert NL, Arbizu J, Boellaard R, Drzezga A, Galldiks N, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:540–57. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4207-9>.
- [34] Suh CH, Kim HS, Paik W, Choi C, Ryu KH, Kim D, et al. False-Positive Measurement at 2-Hydroxyglutarate MR Spectroscopy in Isocitrate Dehydrogenase Wild-Type Glioblastoma: A Multifactorial Analysis. *Radiology* 2019;291:752–62. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019182200>.
- [35] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)* 2016;131:803–20. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
- [36] Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for

- Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043330>.
- [37] Niyazi M, Andratschke N, Bendszus M, Chalmers AJ, Erridge SC, Galdiks N, et al. ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy details for glioblastoma. *Radiother Oncol* 2023;184. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109663>.
- [38] Perry JR, Laperriere N, O’Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;376:1027–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611977>.
- [39] Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg DM, Lhermitte B, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318:2306–16. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.18718>.
- [40] Darmon I, Morisse MC, Coutte A, Blonski M, Le Rhun E, Taillandier L, et al. Temozolomide and Bevacizumab Induction before Chemoradiotherapy in Patients with Bulky Glioblastoma and/or with Severe Neurological Impairment. *J Cancer* 2017;8:1417–24. <https://doi.org/10.7150/jca.18339>.
- [41] Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, Tribolet N de, Weller M, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:997–1003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043331>.
- [42] McBain^a C, Lawrie^a TA, Rogozińska E, Kernohan A, Robinson T, Jefferies S. Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013579.pub2>.
- [43] Tsien CI, Pugh SL, Dicker AP, Raizer JJ, Matuszak MM, Lallana EC, et al. NRG Oncology/RTOG1205: A Randomized Phase II Trial of Concurrent Bevacizumab and Reirradiation Versus Bevacizumab Alone as Treatment for Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2023;41:1285–95. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00164>.
- [44] Franceschi E, Lamberti G, Visani M, Paccapelo A, Mura A, Tallini G, et al. Temozolomide rechallenge in recurrent glioblastoma: when is it useful? *Future Oncol* 2018;14:1063–9. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0681>.
- [45] Weller M, Rhun EL. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? *Cancer Treat Rev* 2020;87. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102029>.
- [46] Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;377:1954–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707358>.
- [47] Reardon DA, Brandes AA, Omuro A, Mulholland P, Lim M, Wick A, et al. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6:1003–10. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1024>.

- [48] Nayak L, Molinaro AM, Peters K, Clarke JL, Jordan JT, de Groot J, et al. Randomized Phase II and Biomarker Study of Pembrolizumab plus Bevacizumab versus Pembrolizumab Alone for Patients with Recurrent Glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2021;27:1048–57. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2500>.
- [49] Omuro A, Brandes AA, Carpentier AF, Idbaih A, Reardon DA, Cloughesy T, et al. Radiotherapy combined with nivolumab or temozolomide for newly diagnosed glioblastoma with unmethylated MGMT promoter: An international randomized phase III trial. *Neuro-Oncol* 2023;25:123–34. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac099>.
- [50] Lim M, Weller M, Idbaih A, Steinbach J, Finocchiaro G, Raval RR, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy with temozolomide plus nivolumab or placebo for newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter. *Neuro-Oncol* 2022;24:1935–49. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac116>.
- [51] Omuro A, Vlahovic G, Lim M, Sahebjam S, Baehring J, Cloughesy T, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase I cohorts of CheckMate 143. *Neuro-Oncol* 2018;20:674–86. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox208>.
- [52] Pouessel D, Ken S, Gouaze-Andersson V, Piram L, Mervoyer A, Larrieu-Ciron D, et al. Hypofractionated Stereotactic Re-irradiation and Anti-PDL1 Durvalumab Combination in Recurrent Glioblastoma: STERIMGLI Phase I Results. *The Oncologist* 2023;28:825-e817. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad095>.
- [53] WARTHIN AS. HEREDITY WITH REFERENCE TO CARCINOMA: AS SHOWN BY THE STUDY OF THE CASES EXAMINED IN THE PATHOLOGICAL LABORATORY OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN, 1895-1913. *Arch Intern Med* 1913;XII:546–55. <https://doi.org/10.1001/archinte.1913.00070050063006>.
- [54] LYNCH HT, SHAW MW, MAGNUSON CW, LARSEN AL, KRUSH AJ. Hereditary Factors in Cancer: Study of Two Large Midwestern Kindreds. *Arch Intern Med* 1966;117:206–12. <https://doi.org/10.1001/archinte.1966.03870080050009>.
- [55] Boland CR, Troncale FJ. Familial Colonic Cancer Without Antecedent Polyposis. *Ann Intern Med* 1984;100:700–1. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-100-5-700>.
- [56] Aaltonen LA, Peltomäki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin J-P, et al. Clues to the Pathogenesis of Familial Colorectal Cancer. *Science* 1993;260:812–6. <https://doi.org/10.1126/science.8484121>.
- [57] Parsons R, Li G-M, Longley MJ, Fang W, Papadopoulos N, Jen J, et al. Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER+ tumor cells. *Cell* 1993;75:1227–36. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90331-J](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90331-J).
- [58] Li G-M. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res* 2008;18:85–98. <https://doi.org/10.1038/cr.2007.115>.

- [59] Peltomäki P, Aaltonen LA, Sistonen P, Pylkkänen L, Mecklin J-P, Järvinen H, et al. Genetic Mapping of a Locus Predisposing to Human Colorectal Cancer. *Science* 1993;260:810–2. <https://doi.org/10.1126/science.8484120>.
- [60] Fishel R, Lescoe MK, Rao MR, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1027–38. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90546-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)90546-3).
- [61] Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, et al. Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH 1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. *Nature* 1994;368:258–61. <https://doi.org/10.1038/368258a0>.
- [62] Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Weit Y-F, Carter KC, Ruben SM, et al. Mutations of two P/WS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994;371:75–80. <https://doi.org/10.1038/371075a0>.
- [63] Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, Kikuchi-Yanoshita R, Muraoka M, Yasuno M, et al. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997;17:271–2. <https://doi.org/10.1038/ng1197-271>.
- [64] Jansen AM, van Wezel T, van den Akker BE, Ventayol Garcia M, Ruano D, Tops CM, et al. Combined mismatch repair and POLE/POLD1 defects explain unresolved suspected Lynch syndrome cancers. *Eur J Hum Genet* 2016;24:1089–92. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.252>.
- [65] Hampel H, de la Chapelle A. The Search for Unaffected Individuals with Lynch Syndrome: Do the Ends Justify the Means? *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2011;4:1–5. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0345>.
- [66] Boland CR, Shike M. Report From the Jerusalem Workshop on Lynch Syndrome-Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2197.e1-2197.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.024>.
- [67] Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, Shia J, Bandlamudi C, Mandelker D, et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:286–95. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00283>.
- [68] Vasen HFA, Mecklin J-P, Meera Khan P, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424–5. <https://doi.org/10.1007/BF02053699>.
- [69] Vasen HFA, Watson P, Mecklin J, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453–6. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70510-X](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70510-X).
- [70] Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Srivastava S, Jass JR, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Meeting Highlights and Bethesda

- Guidelines. *JNCI J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758–62. <https://doi.org/10.1093/jnci/89.23.1758>.
- [71] Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, Chapelle A de la, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2004;96:261–8. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh034>.
- [72] Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2014;147:502–26. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.001>.
- [73] Salem ME, Xiu J, Lenz H-J, Atkins MB, Philip PA, Hwang JJ, et al. Characterization of tumor mutation load (TML) in solid tumors. *J Clin Oncol* 2017;35:11517–11517. https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.11517.
- [74] Salem ME, Bodor JN, Puccini A, Xiu J, Goldberg RM, Grothey A, et al. Relationship between MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6 gene-specific alterations and tumor mutational burden in 1057 microsatellite instability-high solid tumors. *Int J Cancer* 2020;147:2948–56. <https://doi.org/10.1002/ijc.33115>.
- [75] Hu T, Chitnis N, Monos D, Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum Immunol* 2021;82:801–11. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.02.012>.
- [76] Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>.
- [77] Diaz LA, Shiu K-K, Kim T-W, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23:659–70. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00197-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00197-8).
- [78] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord J-P, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38:1–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>.
- [79] Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, Christensen R dePont, Novák Z, Black D, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023;388:2145–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216334>.
- [80] Andre T, Elez E, Van Cutsem E, Jensen LH, Bennouna J, Mendez G, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): First results of the CheckMate 8HW study. *J Clin Oncol* 2024;42:LBA768–LBA768. https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.LBA768.

- [81] Burn J, Sheth H, Elliott F, Reed L, Macrae F, Mecklin J-P, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2020;395:1855–63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30366-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30366-4).
- [82] Soualy A, Deutsch D, Benallaoua M, Ait-Omar A, Mary F, Helfen S, et al. Effect of chemoprevention by low-dose aspirin of new or recurrent colorectal adenomas in patients with Lynch syndrome (AAS-Lynch): study protocol for a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized controlled trial. *Trials* 2020;21:764. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04674-8>.
- [83] Turcot J, Després J-P, St. Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: Report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1959;2:465–8. <https://doi.org/10.1007/BF02616938>.
- [84] Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: An updated review. *Gastroenterology* 1993;104:1535–49. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90368-M](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90368-M).
- [85] Vasen HFA, Sanders E a. CM, Taal BG, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, et al. The risk of brain tumours in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Int J Cancer* 1996;65:422–5. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19960208\)65:4<422::AID-IJC4>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19960208)65:4<422::AID-IJC4>3.0.CO;2-Z).
- [86] Watson P, Vasen HFA, Mecklin J-P, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123:444–9. <https://doi.org/10.1002/ijc.23508>.
- [87] Therkildsen C, Ladelund S, Rambech E, Persson A, Petersen A, Nilbert M. Glioblastomas, astrocytomas and oligodendrogliomas linked to Lynch syndrome. *Eur J Neurol* 2015;22:717–24. <https://doi.org/10.1111/ene.12647>.
- [88] Benusiglio PR, Elder F, Touat M, Perrier A, Sanson M, Colas C, et al. Mismatch Repair Deficiency and Lynch Syndrome Among Adult Patients With Glioma. *JCO Precis Oncol* 2023. <https://doi.org/10.1200/PO.22.00525>.
- [89] Barthel FP, Johnson KC, Varn FS, Moskalik AD, Tanner G, Kocakavuk E, et al. Longitudinal molecular trajectories of diffuse glioma in adults. *Nature* 2019;576:112–20. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1775-1>.
- [90] Touat M, Li YY, Boynton AN, Spurr LF, Iorgulescu JB, Bohrson CL, et al. Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas. *Nature* 2020;580:517–23. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2209-9>.
- [91] Alnahhas I, Rayi A, Ong S, Giglio P, Puduvalli V. Management of gliomas in patients with Lynch syndrome. *Neuro-Oncol* 2021;23:167–8. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa227>.
- [92] Head RJ, Fay MF, Cosgrove L, Y. C. Fung K, Rundle-Thiele D, Martin JH. Persistence of DNA adducts, hypermutation and acquisition of cellular resistance to alkylating agents in glioblastoma. *Cancer Biol Ther* 2017;18:917–26. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1385680>.

- [93] Higuchi F, Nagashima H, Ning J, Koerner MVA, Wakimoto H, Cahill DP. Restoration of Temozolomide Sensitivity by PARP Inhibitors in Mismatch Repair Deficient Glioblastoma is Independent of Base Excision Repair. *Clin Cancer Res* 2020;26:1690–9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2000>.
- [94] Lombardi G, Barresi V, Indraccolo S, Simbolo M, Fassan M, Mandruzzato S, et al. Pembrolizumab Activity in Recurrent High-Grade Gliomas with Partial or Complete Loss of Mismatch Repair Protein Expression: A Monocentric, Observational and Prospective Pilot Study. *Cancers* 2020;12:2283. <https://doi.org/10.3390/cancers12082283>.
- [95] Das A, Fernandez NR, Levine A, Bianchi V, Stengs LK, Chung J, et al. Combined Immunotherapy Improves Outcome for Replication-Repair-Deficient (RRD) High-Grade Glioma Failing Anti-PD-1 Monotherapy: A Report from the International RRD Consortium. *Cancer Discov* 2024:OF1–16. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-23-0559>.
- [96] Données issues de l'enseignement du DIU de Neuro Oncologie 2022-2024 n.d.
- [97] Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, Schoenfeld JD, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Nivolumab Is Effective in Mismatch Repair–Deficient Noncolorectal Cancers: Results From Arm Z1D—A Subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) Study. *J Clin Oncol* 2020;38:214–22. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00818>.
- [98] Hodges TR, Ott M, Xiu J, Gatalica Z, Swensen J, Zhou S, et al. Mutational burden, immune checkpoint expression, and mismatch repair in glioma: implications for immune checkpoint immunotherapy. *Neuro-Oncol* 2017;19:1047–57. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox026>.
- [99] Hadad S, Gupta R, Oberheim Bush NA, Taylor JW, Villanueva-Meyer JE, Young JS, et al. “De novo replication repair deficient glioblastoma, IDH-wildtype” is a distinct glioblastoma subtype in adults that may benefit from immune checkpoint blockade. *Acta Neuropathol (Berl)* 2023;147:3. <https://doi.org/10.1007/s00401-023-02654-1>.
- [100] Richardson TE, Yokoda RT, Rashidipour O, Vij M, Snuderl M, Brem S, et al. Mismatch repair protein mutations in isocitrate dehydrogenase (IDH)-mutant astrocytoma and IDH-wild-type glioblastoma. *Neuro-Oncol Adv* 2023;5:vdad085. <https://doi.org/10.1093/oaajnl/vdad085>.
- [101] Kawaguchi K, Otani R, Kikuchi M, Kushihara Y, Funata N, Yamada R, et al. Genetic Characteristics of Mismatch Repair-deficient Glioblastoma. *NMC Case Rep J* 2021;8:565–71. <https://doi.org/10.2176/nmccrj.cr.2020-0366>.
- [102] Cho YA, Kim D, Lee B, Shim JH, Suh Y-L. Incidence, clinicopathologic, and genetic characteristics of mismatch repair gene-mutated glioblastomas. *J Neurooncol* 2021;153:43–53. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03710-0>.
- [103] Kim H, Lim KY, Park JW, Kang J, Won JK, Lee K, et al. Sporadic and Lynch syndrome-associated mismatch repair-deficient brain tumors. *Lab Invest* 2022;102:160–71. <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00694-3>.

- [104] Suwala AK, Stichel D, Schrimpf D, Kloor M, Wefers AK, Reinhardt A, et al. Primary mismatch repair deficient IDH-mutant astrocytoma (PMMRDIA) is a distinct type with a poor prognosis. *Acta Neuropathol (Berl)* 2021;141:85–100. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02243-6>.
- [105] Mishra AK, Achari RB, Zameer L, Achari G, Gehani A, Roy P, et al. Germline Biallelic Mismatch Repair Deficiency in Childhood Glioblastoma and Implications for Clinical Management. *Neurol India* 2022;70:772. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.344608>.
- [106] Sherman WJ, Vitaz TW. Nivolumab with radiation therapy in a glioblastoma patient with Lynch syndrome. *BMJ Case Rep CP* 2021;14:e241026. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241026>.
- [107] Zeng J, See AP, Phallen J, Jackson CM, Belcaid Z, Ruzevick J, et al. Anti-PD-1 Blockade and Stereotactic Radiation Produce Long-Term Survival in Mice With Intracranial Gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:343–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.12.025>.
- [108] Indraccolo S, Lombardi G, Fassan M, Pasqualini L, Giunco S, Marcato R, et al. Genetic, Epigenetic, and Immunologic Profiling of MMR-Deficient Relapsed Glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2019;25:1828–37. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1892>.
- [109] Vimalathas G, Kristensen BW. Expression, prognostic significance and therapeutic implications of PD-L1 in gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2022;48:e12767. <https://doi.org/10.1111/nan.12767>.
- [110] McGranahan N, Furness AJS, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* 2016;351:1463–9. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1490>.
- [111] Funkhouser WK, Lubin IM, Monzon FA, Zehnbaauer BA, Evans JP, Ogino S, et al. Relevance, Pathogenesis, and Testing Algorithm for Mismatch Repair–Defective Colorectal Carcinomas: A Report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2012;14:91–103. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2011.11.001>.
- [112] Lin JH, Chen S, Pallavajjala A, Guedes LB, Lotan TL, Bacher JW, et al. Validation of Long Mononucleotide Repeat Markers for Detection of Microsatellite Instability. *J Mol Diagn* 2022;24:144–57. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2021.10.011>.
- [113] Wen PY, Chang SM, Bent MJV den, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2017. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.7511>.

Annexe 1

Liste des exons des gènes analysés dans le panel NGS tumoral du CHU de Lille :

- ACVR1 (NM_001347664.1) 6-9
- AKT1 (NM_005163.2) 3
- ALK (NM_004304.4) 22-25
- BRAF (NM_004333.4) 11 et 15
- CTNNB1 (NM_001904.3) 3
- EGFR (NM_005228.3) 12,18-21
- ERBB2 (NM_004448.3) 8,20,21
- ERBB4 (NM_005235.2) 3
- FGFR1 (NM_023110.2) 4,7,12 et 14
- FGFR2 (NM_000141.4) 7,9,12,14
- FGFR3 (NM_000142.4) 7,9,14,16,18
- GNA11 (NM_002067.2) 4-5
- GNAQ (NM_002072.3) 4-5
- GNAS (NM_080425.3) 8
- H3F3A (NM_002107.4) 2
- H3F3B (NM_005324.4) 3
- HIST1H3B (NM_003537.3) 1
- HISTTH3C (NM_003531) 1
- HRAS (NM_005343.2) 2-4
- IDH1 (NM_00596.3) 4
- IDH2 (NM_002168.2) 4
- KIT (NM_000222.2) 8,9 11,13,14,17,18
- KRAS (NM_033360.3) 2,3,4
- MAP2K1 (NM_002755.3) 2-3,6
- MET (NM_001127500.1) 2,14-20
- NRAS (NM_002524.4) 2-4
- PDGFRA (NM_006206.4) 12,14,18
- PIK3CA (NM_006218.2) 2-3,8,10,14,21
- PTEN (NM_000314.6) 1,3,5-8
- PTPN11 (NM_001330437.1) 3,7-8
- SMAD4 (NM_005359.5) 4,6 7,9-13
- TP53 (NM_000546.5) 2,4,5,6,7,8,10

Annexe 2



NOTE D'INFORMATION D'UNE RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

« Gliomes de haut grade et syndrome de Lynch : une étude descriptive rétrospective des cas diagnostiqués au CHU de Lille et au CH de Valenciennes »

Investigateur coordonnateur : DUPREZ Hugo, sous la direction du Docteur VAULEON Enora

Cette note d'information a pour objectif de vous expliquer le but de cette étude afin que vous puissiez décider d'y participer ou non. Votre participation à cette étude doit être entièrement volontaire. Prenez le temps de lire cette note d'information et n'hésitez pas à poser des questions à votre médecin pour avoir des renseignements complémentaires.

I. Le but de la recherche

Cette recherche porte sur les données épidémiologiques de patients atteints de tumeurs gliales de haut grade dans le cadre du syndrome de Lynch, afin de rechercher des critères cliniques, biologiques, radiologiques, anatomopathologiques ou de biologie moléculaire qui permettraient d'orienter une recherche de syndrome de Lynch chez un patient présentant initialement une tumeur cérébrale. L'étude a également pour objectif la recherche d'une différence pronostique pour les tumeurs gliales de haut grade associées au syndrome de Lynch.

II. Quelles données sont recueillies, pourquoi et comment ?

Le recueil de données se fera à partir des informations présentes dans votre dossier médical informatique ou papier de l'hôpital Roger Salengro au CHU de Lille et au CH de Valenciennes.

Les données nécessaires pour la conduite de la recherche comprennent notamment :

Les données cliniques comportent : le sexe du patient, l'âge du patient, les antécédents personnels et familiaux de cancer du spectre élargi du LS, le score OMS, la présentation clinique initiale.

Les données radiologiques ont été recueillies sur les imageries pré opératoires diagnostiques et comportent : la localisation tumorale, la présence d'une prise de contraste sur une séquence T1 gadolinium à l'IRM, la présence de remaniements hémorragiques.

Les données sur les thérapies entreprises ont été recueillies jusqu'à la 5ème ligne et comportent : le type de traitement entrepris, la posologie, les adaptations de posologie le cas échéant avec le motif, la durée du traitement réalisé.

III. Confidentialité des données

Les données médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront traitées par le CHU de Lille, représenté par son représentant légal en exercice, en tant que responsable de traitement sur le fondement de l'intérêt public. Les données vous concernant seront pseudonymisées, c'est-à-dire identifiées par un numéro de code et par vos initiales.



La base de données ainsi créée sera conservée pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude. Puis, la base de données sera archivée pendant la durée légale autorisée.

Vos données pourront également être réutilisées par le CHU de Lille dans le cadre de futures études. Vous pouvez également être informé des projets d'études ultérieures à partir de cette base de données et faire valoir votre droit d'opposition à la participation à ces études à l'adresse suivante : www.chu-lille.fr/rgpd-recherche. Vous pouvez vous opposer à la réutilisation de vos données à tout moment.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et au règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement.

Si vous souhaitez exercer vos droits et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez-vous adresser au délégué à la protection des données du Groupement Hospitalier Territorial Lille Métropole Flandres Intérieur à l'adresse suivante : dpo@chu-lille.fr.

Si vous considérez que vos droits n'ont pas été respectés, vous avez également la possibilité de saisir la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) directement via son site internet : www.cnil.fr.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

IV. Acceptation et interruption de votre participation

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Dans le cas où vous répondriez par la positive, vous disposez de la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice et sans engager votre responsabilité. Cela n'affectera évidemment pas votre prise en charge.

V. Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Le responsable de la recherche, a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément à la loi française aux dispositions de la Loi Informatique et Liberté applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et européenne (Règlement européen n° 2016/679 relatif à la protection des données - RGPD).

Fait à : Lille Le : 20/02/2024

Signature du responsable de la recherche:



Groupement des Hôpitaux Publics Lille Métropole Flandre Inférieure

CADRE RESERVE A L'EXPRESSION DE L'OPPOSITION

NOM/Prénom du patient :

Je m'oppose à l'utilisation de mes données dans le cadre de cette recherche « Gliomes de haut grade et syndrome de Lynch : une étude descriptive rétrospective des cas diagnostiqués au CHU de Lille et au CH de Valenciennes ».

Je m'oppose à la réutilisation de mes données dans le cadre de futures recherches.

Signature (précédée de la mention « lu et approuvé ») :

AUTEUR : Nom : DUPREZ

Prénom : Hugo

Date de soutenance : Le mercredi 18 septembre 2024

Titre de la thèse : Gliomes de haut grade et syndrome de Lynch : une étude descriptive rétrospective des cas diagnostiqués au CHU de Lille et au CH de Valenciennes

Thèse - Médecine - Lille « 2024 »

Cadre de classement : *Neuro Oncologie*

DES + FST/option : *Neurologie + FST de Cancérologie*

Mots-clés : Glioblastome ; Gliome ; Syndrome de Lynch ; MMR

Résumé :

Introduction : Les gliomes diffus de l'adulte de haut grade sont des tumeurs malignes primitives fréquentes du système nerveux central. L'association avec le syndrome de Lynch (LS) est décrite mais reste peu étudiée. Il existe cependant des implications dans la prévention, le conseil génétique et les thérapeutiques. L'objectif de l'étude est de réaliser une cohorte descriptive rétrospective de patients atteints de tumeurs gliales de haut grade dans le cadre du LS.

Matériels et Méthodes : Nous avons inclus les patients âgés d'au moins 18 ans avec un diagnostic de glioblastome (GBM) ou d'astrocytome de grade 4 selon la classification OMS 2021, associé à un LS, diagnostiqué au CHU de Lille ou au CH de Valenciennes, entre janvier 2014 et décembre 2022. Nous avons recueilli rétrospectivement les données cliniques, biologiques, radiologiques, d'anatomopathologie, de biologie moléculaire et thérapeutiques.

Résultats : Nous avons inclus 6 cas présentant un GBM, avec un âge médian de 58,7 ans (IQ 32,4-63,3). La mutation MSH2 était présente chez 5/6 cas, et la mutation PMS2 chez 1/6 cas. On retrouve chez 1/6 cas, une conservation en immunohistochimie des protéines MMR et un phénotype RER avec un statut faible d'instabilité microsatellitaire. L'imagerie est non spécifique. On retrouve une perte d'expression ATRX, une surexpression de p53, une présence de cellules géantes dans respectivement 50%, 83% et 66% des cas. On retrouve une mutation du gène TP53 dans 6/6 cas et PTEN dans 4/6 cas. L'immunothérapie (pembrolizumab et durvalumab) a été instauré pour 2/6 cas. La survie médiane est de 23,8 mois (IQ 21,4-51,6).

Conclusion : Les GBMs associés au LS présentent des caractéristiques anatomopathologiques et de biologie moléculaire spécifiques pouvant orienter la recherche syndromique. Ces tumeurs pourraient correspondre à une sous-classification particulière, pouvant conduire à des thérapies spécifiques tels que l'immunothérapie. Le pronostic semble meilleur, en comparaison aux études princeps. Nous proposons un algorithme pour la recherche du LS devant une découverte de GBM. Ces résultats exploratoires nécessitent d'être confirmés par une plus large cohorte possiblement nationale sous l'égide de l'ANOCEF.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas REYNS

Assesseurs :

- Monsieur le Professeur Luc DEFEBVRE
- Monsieur le Docteur Anthony TURPIN
- Monsieur le Docteur Afane BRAHIMI

Directeur de thèse : Madame le Docteur Enora VAULEON