

ventriculaire chez les enfants et les jeunes adultes atteints de tumeurs récurrentes ou réfractaires du Système nerveux SNC à EGFR positif

2 • (01/2016), Phase VII, Etats-Unis, MD-ANDERSON, Cytomégalo virus Autologue (CMV) - Cellules T cytotoxiques spécifiques pour les patients avec glioblastome NCT02661282

L'objectif de la phase I de cette étude de recherche clinique est de trouver la dose maximale tolérable de lymphocytes T cytotoxiques cytomégalo virus (CTL CTV) pouvant être administrée en association avec le temozolomide à des patients atteints de glioblastome. Les CTL CMV ne sont pas encore approuvés par la FDA sauf en étude.

3 • (08/2018), Phase I, Etats-Unis, Cleveland Clinic, Ibrutinib + radiothérapie + temozolomide pour glioblastome récemment diagnostiqué

IMBRUVICA (ibrutinib), est un inhibiteur tyrosine kinase de Bruton (BTK) utilisé contre les leucémies.

4 • (09/2018), Phase II, Etats-Unis, Dana Farber, pembrolizumab + réirradiation dans le glioblastome récurrent naïf et résistant au bevacizumab.

Le pembrolizumab est un inhibiteur PD1 et le bevacizumab un anti-angiogénique. Si le participant a déjà reçu du bevacizumab, il continuera à recevoir ce médicament avec du pembrolizumab et une ré-irradiation.

5 • (08/2018), Phase I, Etats-Unis, MD Anderson, étude sur Ad-RTS-hIL-12 avec Veledimex en association avec nivolumab pour glioblastome, sous-étude à AT1001-102

Cette étude de recherche concerne un produit expérimental : Ad-RTS-hIL-12, administré avec veledimex pour la production d'IL-12 humaine. L'IL-12 est une protéine qui peut améliorer la réponse naturelle du corps à la maladie en renforçant la capacité du système

immunitaire à tuer les cellules tumorales et peut interférer avec le flux sanguin vers la tumeur. Le nivolumab se lie au récepteur PD-1 régulateur négatif de l'activité des cellules T, et bloque son interaction avec les ligands PD-L1 et PD-L2

6 • (12/2018), Etats-Unis, Dana Farber, Phase I/II, Étude visant à évaluer le traitement combiné ibudilast + temozolomide pour glioblastome récurrent

L'ibudilast (MN-186) est un médicament orphelin pour la **sclérose latérale amyotrophique** qui pourrait être neuroprotecteur. L'ibudilast est un médicament anti-inflammatoire utilisé principalement au Japon

7 • (11/2018), Phase I/II, Heidelberg, Allemagne, VX001 + avelumab pour glioblastome progressif

Avelumab (Bavencio) est un anti-PD1 et VX001, un Vaccin à ADN VEGFR-2 VX001 est un vaccin contre le cancer à ADN disponible par voie orale contenant une souche atténuée de la bactérie Salmonella typhimurium codant pour le récepteur 2 du facteur de croissance endothélial vasculaire murin (VEGFR-2), avec une activité potentielle immuno-modulatrice, anti-angiogénique et antinéoplasique.

8 • (11/2018), Phase I, II, La Pitié Salpêtrière et Lyon, sécurité et efficacité de l'ouverture transitoire de la barrière hémato-encéphalique (BHE) avec le SonoCloud-9 (SC9-GBM-01).

Dans plus de 95% des cas, une récurrence tumorale est observée entre 2 et 3 cm de la cavité de résection dans les 4 à 7 mois suivant les traitements initiaux. Le système SonoCloud-9 (SC9) émet des ultrasons pour augmenter localement et de manière transitoire la perméabilité de la Barrière hémato-encéphalique, BHE, afin de permettre le passage de médicaments dans le parenchyme cérébral.

Ils nous ont quittés

- Le 02/11/2018, **Nicolas**, 29 ans, le fils de Marie-France
- Le 21/01/2019, **Denise**, 79 ans, l'épouse de Pierre, la maman de Christian et d'Estelle
- Le 15/02/2019, **Fabrice**, le mari de Sylvie

A toutes les familles endeuillées, GFME adresse ses plus sincères condoléances.

Sites Internet, mailing-listes, Facebook entre le 01/01/2019 et le 30/03/2019

GFME apparait depuis plusieurs mois en **3^{ème} position** si on saisit glioblastome sur Google. Chez Free **51768 visites** en **janvier 2019** et **49489** en **février 2019** en forte croissance. A ces visites s'ajoutent toutes celles chez 1 et 1 avec 5 noms de domaine.

Parmi les mots saisis, c'est **plaquettes, norme**, qui arrive largement en tête et GFME apparait en tête de recherche Google sur ces 2 mots.

Les 2 mailing-listes de GFME et Facebook

La page Facebook de GFME est très fréquentée et je l'actualise souvent. On peut aussi m'y poser des questions.

Les mailing-listes ont toujours de nombreux adhérents, les messages repartent à la hausse.

La mailing-liste gfme@yahogroupes.fr qui a été créée le 15/08/2002 compte **442** membres contre **440** le trimestre dernier, en progrès. **11** messages en janvier et **10** en février, en progrès aussi. La liste astrocytome-gfme@yahogroupes.fr, compte **281** membres contre **280** membres le trimestre précédent **en progrès, 6 messages en janvier et 4 en février, en Progrès aussi.**



Le mot du Président

J'ai mis, en photo de ce numéro, le Docteur Jacques GRILL, oncologue à l'Institut Gustave Roussy, IGR, à Villejuif spécialiste des tumeurs de cerveau pédiatriques notamment le gliome du tronc cérébral ou DIPG qui participe au projet européen BIOMEDE 1^{er} et seul essai européen à proposer depuis 2015 à partir d'une analyse biologique de la tumeur le meilleur traitement à ajouter à la radiothérapie parmi Tarceva (erlotinib), comprimés 125 mg/m²/jour ou Votubia (everolimus), comprimés, 5 mg/m²/jour ou Sprycel (dasatinib), comprimés 85 mg/m², 2 fois/jour. Plusieurs centres participent à cet essai ouvert depuis 2015, Centre Oscar Lambret Lille, Hôpital Necker Paris, Centre Léon Bérard Lyon, Gustave Roussy Villejuif.



Actualité 677 du 17 janvier 2019

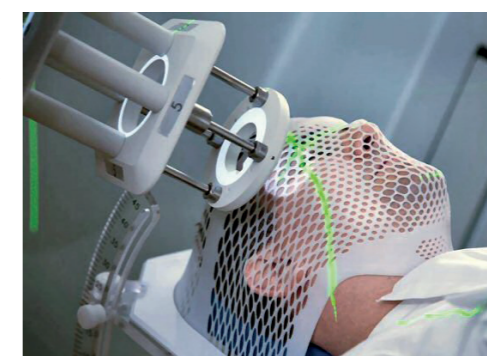
Le 5-ALA est approuvé par la FDA américaine pour la chirurgie des gliomes 10 ans après l'Europe

Le 5-ALA, acide 5 aminolévulinique ou **GLIOLAN pour les Etats-Unis** vient d'être approuvé par la FDA aux Etats-Unis 10 ans après l'Europe pour utilisation en tant qu'agent d'imagerie optique peropératoire chez les patients présentant des gliomes présumés de haut grade (HGG). Les premiers essais avec ce médicament aux Etats-Unis avaient commencé en 2011. Une grande partie du retard dans l'approbation du 5-ALA par la FDA des États-Unis est imputable à sa conceptualisation en tant qu'outil thérapeutique et non en tant qu'outil d'imagerie peropératoire. Lorsque le médicament 5-ALA de l'étude est pris par voie orale, il est absorbé par les gliomes malins (OMS grade III et IV), des tumeurs au cerveau, y compris les tumeurs de glioblastome multiforme et il est métabolisé pour créer des molécules fluorescentes sous un microscope à lumière bleue. La tumeur s'illumine alors d'une couleur rouge-violet avec la lumière bleue spéciale du microscope opératoire, permettant au neurochirurgien de voir toute l'étendue de la tumeur.

Pubmed : 30644008

Actualité 678 du 21 janvier 2019

Réirradiation de patients âgés avec glioblastome récurrent possible : une expérience dans un seul centre à Munich



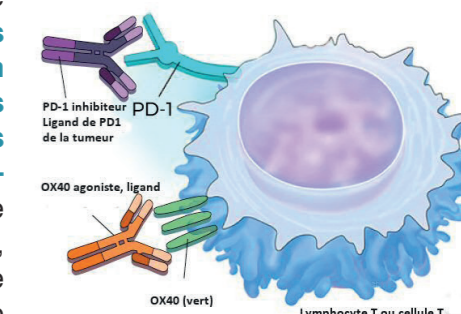
C'est un centre allemand munichois qui publie cette étude sur la réirradiation, une option de traitement établie **pour les jeunes patients avec glioblastome récurrent**. Plusieurs rapports indiquent un faible risque d'effets secondaires ainsi qu'une bonne efficacité, ce qui donne des durées de survie médianes comprises **entre 5 et 18 mois**. Les patients âgés, cependant, sont sous-représentés dans les rapports sur la ré-irradiation Re-RT. Même chez les personnes âgées, avec la radiochimiothérapie concomitante et la chimiothérapie adjuvante, **les temps de survie sans progression approchent maintenant de 6 mois ou même plus**. 25 patients **âgés d'au moins 65 ans** ont subi une **ré-irradiation Re-RT** pour un glioblastome récurrent. Les schémas thérapeutiques, les effets secondaires, les temps de survie, ainsi que les dangers, ont été calculés respectivement par la méthode de Kaplan Meier et par la méthode de régression de Cox. **La survie globale médiane était de 6,9 mois**, le traitement était bien toléré avec seulement des effets secondaires mineurs. L'utilisation de traitements systémiques ainsi que la durée de l'intervalle entre la radiothérapie de première intention et la réirradiation étaient **associées à un pronostic**

favorable. Le rapport conclut que la **ré-irradiation des patients âgés avec glioblastome récurrent ne doit pas être refusée en fonction de l'âge**, car le traitement est sans danger et donne **des temps de survie comparables à ceux des patients plus jeunes**. Lorsque l'on conseille des patients âgés avec glioblastome récidivant, la longueur de l'intervalle depuis la radiothérapie de première intention doit être considérée comme un facteur pronostique et une option de traitement systémique supplémentaire doit être envisagée.

Pubmed : 30659523

Actualité 679 du 21 janvier 2019

La modulation de la dose de temozolomide affecte différemment la réponse des cellules T à l'inhibition du point de contrôle immunitaire



C'est une équipe américaine qui publie une étude sur les modifications induites par l'immunité de l'hôte et le microenvironnement tumoral par la chimiothérapie qui ont un **impact positif sur la réponse à l'immunothérapie**. Le temozolomide a en effet des effets variables selon la réponse immunitaire à l'immunothérapie.

L'étude a cherché à **déterminer les effets immunomodulateurs du temozolomide** qui auraient une incidence sur la réponse à l'inhibition du point de contrôle immunitaire dans le traitement du glioblastome. La fonction immunitaire et l'efficacité antitumorale de l'inhibition du point de contrôle immunitaire ont été testées après traitement par le temozolomide à dose métronomique (MD) (25 mg/kg x 10 jours) ou par temozolomide à dose standard (SD) temozolomide (50 mg/kg x 5 jours/28) sur des modèles de glioblastomes murins (GL261 et KR158). Le traitement standard SD au temozolomide a entraîné une **augmentation des marqueurs d'épuisement** des lymphocytes T tels que LAG-3 et TIM-3 qui n'a pas été observée avec le temozolomide MD. Lorsque le traitement au temozolomide métronomique MD a été associé à un traitement **anti-PD-1**, il y avait **une diminution des marqueurs d'épuisement des lymphocytes infiltrant les tumeurs (TILs)**. En outre, l'avantage en termes de survie du traitement par anticorps anti-PD-1 dans un modèle murin de gliome intracrânien syngénique a été **abrogé par l'ajout de temozolomide SD au traitement**. Cependant, lorsque le temozolomide MD a été ajouté à l'inhibition de PD-1, le bénéfice en termes de survie constaté par le traitement anti-PD-1 seul a été préservé. En conclusion, les microenvironnements immunitaires périphériques et intratumoraux sont nettement affectés par **la modulation de la dose de temozolomide** avec un **avantage net au traitement journalier** sur le standard 5/28 jours. **Pubmed : 30668768**

Actualité 680 du 7 février 2019
Distribution de cellules souches cancéreuses dans deux gliomes du cerveau humain, elles se cachent en périphérie, là où on les voit le moins en IRM
 C'est une étude américano-chinoise sur la position des cellules souches dans la tumeur. C'est une étude fondamentale **qui pourrait changer complètement les procédures de neuro-chirurgie ou de radiothérapie**. Selon les auteurs il existe des preuves convaincantes que les tumeurs cérébrales, en particulier le

glioblastome multiforme, hébergent **une petite population de cellules souches cancéreuses (CSC)**. Ces CSC ont la capacité de s'auto-renouveler, pour initier les tumeurs in vivo à **résister à la chimiothérapie et à la radiothérapie**. La présente étude a déterminé la distribution spatiale des CSC dans les cerveaux de deux patients décédés avec glioblastome. Chaque région a été congelée, coupée et immunomarquée pour les biomarqueurs des SCC, la prominine-1 (CD133) et la région déterminant le sexe, Y-box 2 (SOX2). 6 régions fonctionnelles largement visibles ont été identifiées: **tumeur nécrotique, tumeur solide viable, bord infiltrant de la tumeur, cerveau normal péritumoral, cerveau normal proche de la tumeur et cerveau normal éloigné de la tumeur**. Les % de cellules CD133 + et SOX2 + dans chaque région ont été déterminés. Différents pourcentages de cellules CD133 + et SOX2 + ont été identifiés dans différentes régions. Les % les plus élevés **de CD133 + et de SOX2 + ont été observés au bord infiltrant de la tumeur par rapport aux autres zones**. Cela suggère que **le bord de la tumeur est le front mobile de la progression et de l'invasion de la tumeur et qu'il devrait être ciblé par intervention thérapeutique**. **Pubmed : 30719107**

Actualité 681 du 12 février 2019
Résultats améliorés du traitement par le bevacizumab chez des patients atteints d'un glioblastome récurrent traité avec des inhibiteurs du système de l'angiotensine (anti hypertension)



Ce sont les danois qui cherchent à améliorer les résultats de l'anti-angiogénique, bevacizumab, et qui réussissent **en y ajoutant un anti-hypertension**. On sait que le bevacizumab, s'il est efficace, augmente la tension, il faut la faire baisser avec un médicament pour améliorer son action sur les tumeurs. Les chercheurs ont examiné l'efficacité et la toxicité des

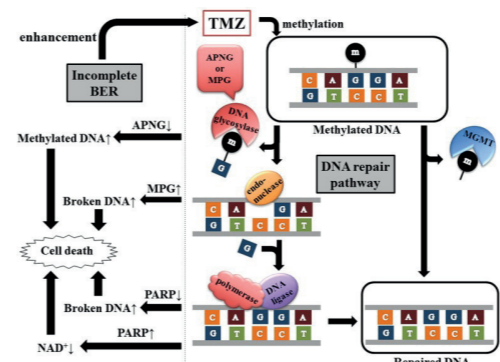
inhibiteurs du système de l'angiotensine (ASI) et d'autres antihypertenseurs chez les patients récurrents de glioblastome traités au bevacizumab. Les patients ayant pris des antihypertenseurs après les injections de bevacizumab (n = 26) ont montré **une amélioration de la survie** sans progression et de la survie globale avec des réductions du taux de risque HR (HR = 0,70 et HR = 0,79, respectivement). Les antagonistes du calcium au cours du traitement par bevacizumab ont considérablement amélioré la survie globale. **L'étude confirme un effet bénéfique potentiel du traitement antihypertenseur sur le pronostic des patients atteints de glioblastome traités par bevacizumab**. **Pubmed 30727779**

Actualité 682 du 21 février 2019
Impact sur la survie de la croissance tumorale précoce entre la chirurgie et la radiothérapie chez des patients atteints d'un glioblastome de novo
 C'est une grande équipe française de Toulouse pilotée par la professeur **Elisabeth MOYAL** qui publie cette étude sur **le lien entre la récurrence précoce et le délai de la radiothérapie** après la chirurgie et le diagnostic.

Il y a toujours un délai entre la chirurgie qui va donner le diagnostic après 12 jours, la fabrication du masque et les réglages préparatoires. Plus ce délai sera long et plus rapide sera la récurrence. L'IRM systématique avant la radiothérapie chez les patients atteints d'un glioblastome nouvellement résecqué révèle parfois **la croissance d'une tumeur pendant la période séparant la chirurgie et la radiothérapie**. Nous avons évalué la relation entre **la croissance tumorale précoce et la survie globale (SG)** dans le but de trouver des prédicteurs de la repousse. **75 patients âgés de 25 à 84 ans** (âge médian 62 ans) avec une IRM préopératoire, postopératoire immédiate **et une pré radiothérapie ont été inclus**. Des mesures volumétriques ont été effectuées sur chacun des 3 examens IRM et des paramètres cliniques et moléculaires ont été recueillis pour chaque cas. **54/75 patients (72%)** ont eu une **repousse précoce** avec un volume médian de rehaussement du contraste de 3,61 cm³ (0,12 cm³-71,93 cm³). La médiane était de **24 mois** chez les patients ne présentant aucune

croissance tumorale précoce et de **17,1 mois** chez ceux présentant une repousse tumorale précoce (p = 0,0024). Pour **27 patients avec résection complète**, survie **médiane totale de 25,3 mois pour 19 patients** n'ayant pas présenté de croissance tumorale précoce entre la chirurgie et la radiothérapie, **contre 16,3 mois pour les 8 patients** qui avaient présenté une **repousse tumorale**. En analyse multifactorielle, **l'étendue initiale de la résection et le délai entre l'IRM postopératoire et l'IRM de pré radiothérapie** étaient des facteurs pronostiques significatifs de la repousse et de résultats médiocres. **L'équipe conclut qu'il faut raccourcir le délai habituel d'aujourd'hui entre la chirurgie et la radiothérapie**. **Pubmed : 30783874**

Actualité 683 du 25 février 2019
Avantage à la combinaison lomustine (CCNU)-temozolomide par rapport au traitement standard par temozolomide chez les patients présentant un glioblastome récemment diagnostiqué avec le promoteur méthylé de MGMT (CeTeG / NOA-09): essai de phase 3 ouvert et randomisé.



Ce sont la plupart des hôpitaux allemands qui publient la supériorité de la combinaison CCNU (belustine) + temozolomide + radiothérapie sur glioblastome nouvellement diagnostiqué **avec MGMT méthylé**. Un essai de phase 2 non randomisé **avait suggéré que lomustine + temozolomide + radiothérapie pouvaient se montrer supérieurs à la radiochimiothérapie de temozolomide** seul dans le glioblastome récemment diagnostiqué **avec méthylation du promoteur MGMT**. Dans l'étude CeTeG / NOA-09, l'objectif était d'étudier plus avant l'effet du traitement par lomustine + temozolomide dans le cadre d'une étude

randomisée de phase 3. Le protocole Stupp de radiochimiothérapie avec le temozolomide ne différencie pas le traitement selon la méthylation de MGMT. **Dans cet essai de phase 3** ouvert et randomisé, les équipes ont recruté des patients âgés de 18 à 70 ans et provenant de 17 hôpitaux universitaires allemands, atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué **avec le promoteur MGMT méthylé** et présentant un indice de **Karnofsky de 70% ou plus**. Les patients ont été randomisés, radiochimiothérapie standard avec temozolomide (75 mg/m²/jour) en association avec la radiothérapie [59-60 Gy] suivie de **6 cycles de temozolomide à 150-200 mg/m²/jour, 5/28 jours** ou jusqu'à **6 cycles de lomustine (100 mg/ m²/jour 1) + temozolomide (100-200 mg/m²/jour) jours 2 à 6 du cycle de 6 semaines** en plus de la radiothérapie (59 à 60 Gy). Entre le 17 juin 2011 et le 8 avril 2014, **141 patients ont été répartis au hasard dans les groupes de traitement**. 129/141 patients (63 du groupe temozolomide et 66 du groupe lomustine-temozolomide) étaient évaluable. **La survie globale médiane était améliorée de 31,4 mois pour le temozolomide seul à 48,1 mois pour le lomustine + temozolomide**. Des **effets indésirables de grade 3 ou plus** ont été observés chez **32 (51%)** des 63 patients du groupe **temozolomide** et chez **39 (59%)** des 66 patients du groupe **lomustine-temozolomide**. Les auteurs concluent que **la chimiothérapie lomustine-temozolomide pourrait améliorer la survie** par rapport au traitement standard par temozolomide chez les patients atteints d'un glioblastome récemment diagnostiqué **avec le promoteur MGMT méthylé**. **Pubmed : 30782343**

Mais qui est donc Jean-Alban BERGONIÉ (1872-1943) qui a donné son nom au CLCC de Bordeaux
Jean-Alban BERGONIÉ né à Casseneuil le 7 octobre 1857 (Lot-et-Garonne) et décédé à Bordeaux le 2 janvier 1925 est un médecin français, spécialiste en cancérologie. L'Institut Bergonié, **Centre régional de lutte contre le cancer à Bordeaux** est le premier centre anticancéreux de province, fondé par ses soins en **1923**, dans l'hôpital Saint-André. Après des études à la faculté

de Bordeaux, en 1878 à 21 ans, il est Préparateur à la Faculté de médecine et pharmacie de Bordeaux., 1880 Licencié ès sciences physiques, 1881 Licencié ès sciences naturelles. De 1881 à 1888 Maître de conférences de physique, puis 1883 Docteur en médecine et agrégé de médecine. 1885 Chargé de mission en Allemagne, 1887 Chef de service électrothérapie de l'hôpital Saint-André de Bordeaux, 1891 Professeur de physique médicale à la Faculté de médecine de Bordeaux. - 1892 Chef de service électrothérapie des hôpitaux de Bordeaux. - 1909 Professeur de physique biologique et d'électricité médicale. 1915-1916 il est chargé de cinq missions à l'avant du ministère de la Guerre. Sa passion, l'étude des corps radioactifs, la lutte contre la tuberculose et l'alcoolisme. Dans le traitement du cancer par le radium, il montre que les rayons X respectent les éléments cellulaires différenciés des tissus, mais détruisent ceux qui prolifèrent rapidement. Pendant la guerre il crée la méthode du massage pneumatique pour le traitement des séquelles de blessures, l'électro-vibreux pour l'extraction des projectiles magnétiques, la radioscopie en lumière rouge pour l'extraction des projectiles non vibrants. Jean Bergognié est un pionnier de la radio-biologie et de la radiothérapie, il fut l'un des fondateurs des centres pluri-disciplinaires de lutte contre le cancer, réussissant, avant sa mort le 2 janvier 1925, à préparer les plans du Centre (à Bordeaux) qui porte désormais son nom et à en voir **poser la première pierre le 14 décembre 1924**. **Source Wikipédia**

Les derniers essais cliniques en cours d'après le site Clinicaltrials
1 • (08/2018), Phase I, Etats-Unis, Hôpital pour enfants de Seattle, essai de phase 1 sur le traitement adoptif locorégional du système nerveux central (SNC) avec des cellules T autologues CD4 + et CD8 + transduites lentiviralement afin d'exprimer un récepteur d'antigène chimérique (CAR) et EGFRt spécifiques de l'EGFR806 pour gliome, médulloblastome et épépendyome.
 Les lymphocytes T CAR sont administrés via un cathéter à demeure dans la cavité de résection tumorale ou le système