Dana Farber, Boston (en cours, ne recrute plus), pembrolizumab +/- bevacizumab pour glioblastome récurrent.

6 • (06/2016), phase II, Etats-Unis, plusieurs établissements, (recrute), adénovirus ((DNX-2401) + pembrolizumab pour glioblastome (CAPIVE/KEYNOTE-192).

7 • (10/2016), phase II, Etats-Unis, Dana Farber, Boston, Massachussets, (ne recrute pas encore), abemaciclib pour glioblastome récurrent.
Abemaciclib est un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes 4 et 6, kinases qui interviennent à des moments précis du cycle cellulaire.

8 • (11/2016), phase II, Etats-Unis, Dana Farber, Boston, essai d'immunothérapie avec tremelimumab et/ou durvalumab (MEDI 4736) pour glioblastome récurrent.
Tremelimumab et durvalumab sont des inhibiteurs PD1-PDL1. Medi 4736 est déjà en essai seul avec des résultats encourageants. On veut voir la synergie avec le tremelimumab.

9 • (11/2016), Etats-Unis, National Cancer Institute, phase II, cédiranib + olaparib versus bevacizumab pour glioblastome récurrent.
Cédiranib est un inhibiteur VEGF d'Astazeneca. Olaparib (Lynparza) est un autre médicament d'Astrazeneca.

Ils nous ont quittés

- Le 20/09/2016, **Patrick**, 56 ans, le papa de Brice et Laura
- Le 16/10/2016, **Anita**, l'épouse d'Alfred
- Le 11 novembre 2016, **Florence**, 43 ans, l'épouse le Frédéric, la maman de 2 enfants.

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

Les chiffres clés du glioblastome

Le glioblastome est une maladie **dont la fréquence annuelle est de 4/100.000 soit pour la France 2.600 cas par an. La survie à 5 ans des adultes est de moins de 5% et de 12% chez les enfants.**

Les dernières nouvelles de la recherche (publiées par PUBMED et traduites) de GFME postées sur Internet

591 - Les inhibiteurs nouveaux de KDM1A induisent la différenciation et l'apoptose des cellules souches de gliome en activant la voie de la réponse aux protéines mal repliées UPR. (01/12/2016)
590 - Un inhibiteur d'une nouvelle histone déacétylase, CKD5, a un effet antitumoral fort sur le glioblastome. (23/11/2016)
589 - L'inhibition du récepteur MET, espoir contre la résistance aux thérapies ciblées (13/11/2016)
588 - L'inhibition de HDAC2, histone déacétylase 2 supprime la malignité du glioblastome, la prolifération, la migration, et l'invasion des cellules et augmente la sensibilité au temozolomide (13/11/2016)
587- Impact du délai entre la chirurgie (biopsie ou exérèse partielle ou totale) et la radiothérapie chez les malades avec glioblastome récemment diagnostiqué (08/11/2016)
586 - Alisertib ((MLN8237)) démontre une activité antitumorale considérable sur des modèles de xénogreffes orthotopiques de glioblastomes de malades résistants au temodal (07/11/2016)
585 - NNMT inhibe PP2A, désactive l'oncogène STKs et inhibe la capacité de formation de tumeur (07/11/2016)
584 - Survie améliorée des malades avec glioblastome mariés assez âgés sur les célibataires avec une meilleure livraison du traitement, moins de toxicités, et moins de complications de la maladie (28/10/2016)
583 - L'hypoxie et les macrophages encouragent l'invasion du glioblastome par la voie CCL4-CCR5 (19/10/2016)
582 - Emplacement de la tumeur et résultats de survie des malades adultes avec glioblastome supratentoriel par niveau de TLR9 (17/10/2016)
581 - L'extrait de celastrus orbiculatus inhibe in vitro la migration et l'invasion des cellules humaines de glioblastome (12/10/2016)
580 - L'inhibition spécifique de DNMT3A/ISGF3 augmente l'efficacité du temozolomide pour réduire la croissance de la tumeur (05/10/2016)

La fréquentation du site en nette progression, plus de 1500 visites/jour actuellement.

-Novembre 2016 : 1526 visites/jour (235000 visites)
-Octobre 2016 : 1410 visites/jour
-Septembre 2016 : 1303 visites/jour
-Août 2016 : 1073 visites/jour
Sur les 12 derniers mois il y a eu **462.144 visiteurs** qui ont regardé **2.268.378 pages.**

Les mailing-liste GFME

LesmailinglistesdeGFMEcomptabilisent **670 membres**, **404** sur la liste GFME et **266** sur la liste astrocytome-gfme. Sur la liste astrocytome, en 2016, 102 messages contre 72 en 2015 et sur la liste gfme, 1243 messages en 2016 contre 1069 en 2015, des chiffres assez identiques.

LE JOURNAL DE L'ASSOCIATION

Rendez-vous pour le prochain numéro, le n° 44 en avril 2017

Glioblastome Association
Michèle Esnault *(GFME)*
Bât A, boîte 4
22 Bd Camille Flammarion
13001 Marseille

Téléphone 04.91.64.55.86 ou 06.82.73.11.84
Adhésion : 15 euros / Renouvellement 7,5 euros.
Reçu fiscal pour déduction d'impôt.
CCP Marseille 15.349.73N

Création Eurocolor : 04 91 33 12 60

LE JOURNAL DE L'ASSOCIATION N° 43
JANVIER - MARS 2017

Le mot du président

J'ai mis en photo de ce numéro le professeur François DOZ, neuro-oncologue pédiatrique à l'Institut Curie, 26 rue d'Ulm 75005 Paris pour son dévouement quotidien au sein d'ITCC, consortium européen pour des thérapies innovatrices pour enfants (Children). En raison de la rareté des tumeurs chez les enfants, le travail en réseau international, la collaboration, la concertation ont permis de déterminer des protocoles sur le médulloblastome et les tumeurs germinales..

ITCC

Innovatives thérapies for children with cancer, ITCC est un **consortium européen** réunissant 50 institutions de 12 pays européens et Israël. Pour la France, **11 institutions**, les CHUs de Bordeaux, Nantes, Timone Marseille, Toulouse, Nancy, les CLCCs de Lille et Lyon, les hôpitaux Trousseau, Robert Debré, l'Institut Curie et l'IGR. C'est le **Pr Gilles Vassal** de l'IGR qui en est le Président. Chaque année, **4500 patients** sont diagnostiqués, cancer ou tumeur dans les 50 institutions d'ITCC. De 2003 à 2014, **1109 enfants** ou adolescents ont participé à 35 essais de phase I (toxicité) et II (efficacité) portant sur **37 nouveaux médicaments**.

L'immunothérapie, le point sur les essais en cours par le Dr Réardon, le spécialiste mondial

Des résultats durables pour les premiers essais de phase II de « contrôle d'inhibiteurs » chez les malades avec glioblastome récurrent ou progressif ont été rapportés à la **SNO 2016**, réunion de la Société pour la Neuro-Oncologie montrant que l'immunothérapie parait donner **un avantage** dans le glioblastome récurrent déclare le **Dr David Reardon**. Le **durvalumab** (Astrazeneca), un anticorps qui sensibilise le système immunitaire aux tumeurs de glioblastome en ciblant PD-L1 exprimé par les cellules tumorales a montré un **taux de la survie à 1 an de 44%** avec le glioblastome récurrent sans bevacizumab et de 74% avec le **pembrolizumab** (Merck, Keytruda) pour les glioblastome en progression ou récurrent PD-L1 +. Ensemble, les deux essais ont montré un sous-ensemble de quelques malades avec glioblastome récurrent ou progressif avec une survie sans progression pour certains de plus de **80 semaines** après la thérapie de pembrolizumab.

Les autres bonnes nouvelles de la dernière réunion de la société de neuro-oncologie, SNO, du 17 au 20 novembre 2016

Le médicament anti-inflammatoire **ibudilast** (MediciNova, MN-166) pourrait accroître l'efficacité du temozolomide dans le glioblastome selon des expériences menées en laboratoire. Quand les chercheurs japonais ont **combiné le temozolomide avec l'ibudilast**, un médicament qui traverse bien la barrière sang-cerveau, les cellules de glioblastome ont montré un taux augmenté de mort cellulaire. Des essais sont actuellement en cours sur des souris.
Nivolumab (BMS, Opdivo) combiné à la radiothérapie est **bien toléré** par les patients avec glioblastome nouvellement diagnostiqué qui ont commencé l'essai. Sur les 20 premiers malades qui ont reçu nivolumab et radiothérapie (avec ou sans temozolomide), **80%** étaient **vivants à 12 mois**.

Les essais en cours avec Pembro, Nivo, Iplillimumab et Durvalumab

– avec le nivolumab
-Espagne
A Navarre, phase II, nivolumab en néoadjuvant.
-France et plusieurs pays
Phase III, **nivolumab (BMS) versus temozolomide (Roche)** + radiothérapie pour glioblastome nouvellement diagnostiqué avec **MGMT non méthylé** (actif).
Essai NCT02617589
-France et plusieurs pays
Essai de phase III BMS (Bristol-Myers Squibb) pour glioblastome nouvellement diagnostiqué, **Stupp + nivolumab** versus **Stupp +placébo, MGMT méthylé, silencieux**.
Ce sont les mêmes **8 centres** qui recrutent actuellement dans ces 2 essais, Bobigny, Bron-Lyon, Lille, Marseille, Paris, Rennes, Toulouse et Nancy.
On peut donc s'inscrire et bénéficier de ces traitements innovants.
-Etats-Unis, Virginie
Radiochirurgie stéréotaxique (gamma knife) + nivolumab + valproate de sodium (Depakine) en phase I pour glioblastome récurrent.
-Avec durvalumab
-France, tous les CLCCs et quelques CHUs, Phase I/II
Radiothérapie hypofractionnée + durvalumab, anti PD-L1 (Astrazeneca), pour glioblastome récurrent (Sterimgli).

Actualité n° 587 08/11/2016
Impact du délai (plus ou moins 28 jours) entre la chirurgie et la radiothérapie des glioblastomes, des résultats surprenants.

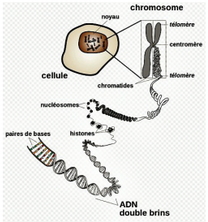
La mise en place de la radiothérapie demande un peu de temps, il y a les **12 jours pour le diagnostic**, ensuite la préparation du masque et enfin la simulation. Ce sont des chercheurs de l'École de la Forêt de la Veillée à Winston-Salem, NC, États-Unis et d'UCSF qui

publient cette étude dans laquelle il s'agissait d'évaluer **si un délai plus long** entre la chirurgie (biopsie ou exérèse) et la radiothérapie pouvait **impacter la survie** sans progression et la survie totale des malades avec glioblastome nouvellement diagnostiqués. En 1 an, de mai 1999 à mai 2010, **161 malades** qui ont subi la **chirurgie ou biopsie** suivie par la radiothérapie RT pour glioblastome ont été analysés. **La survie sans progression** (PFS), a été **stratifiée** par l'ampleur de la résection chirurgicale, la biopsie ou l'exérèse partielle ou totale. **Le délai moyen** entre la chirurgie ou **biopsie** et le début de la radiothérapie était de **20 jours** pour la biopsie seule, **28 jours** pour la **résection partielle** (STR) ou la **résection totale large** (GTR). Pour **tous les malades**, **un délai supérieur à 28 jours** n'a **pas entrainé une grande différence dans la survie** sans progression PFS comparée à celle des malades avec radiothérapie sans délai et résection totale large (**6,7 mois contre 6,9 mois**). La survie sans progression PFS a même été améliorée chez les malades avec biopsie ou résection partielle STR avec un délai avant la radiothérapie **supérieur à 28 jours (6,7 mois contre 4,2 mois)**. La survie totale OS a **même aussi été améliorée** chez les malades avec simple biopsie ou résection partielle (sous-totale) STR avec un délai supérieur à 28 jours pour le début de la radiothérapie (**12,3 mois contre 7,8 mois**). L'analyse multifactorielle (MVA) a confirmé une amélioration dans la survie totale OS et la survie sans progression PFS avec un délai pour le début de la radiothérapie supérieur à 28 jours pour la biopsie ou la résection partielle. Dans cette révision rétrospective de malades avec glioblastome traités dans notre centre seulement (Winston Salem en Caroline du Nord, 200.000 habitants, NO de New-York), les survies totales et sans progression, OS et PFS n'étaient pas tellement différents entre un délai avant radiothérapie supérieur à 28 jours comparé à un délai inférieur à 28 jours. Il y avait **même une amélioration modeste dans la PFS et l'OS** chez les malades qui ont reçu la biopsie ou la résection partielle STR avec un **délai supérieur à 28 jours.**

Pubmed : 27816029

Actualité n° 580 05/10/2016

L'inhibition spécifique de DNMT3A/ISGF3 augmente l'efficacité du temozolomide pour réduire la croissance de la tumeur



La méthylation de l'ADN (ou du promoteur du gène) est une modification épigénétique qui participe à la régulation de l'expression des gènes (méthylé, silencieux ou non méthylé, actif). Des perturbations de la méthylation sont associées à certains cancers avec souvent une hyperméthylation locale de promoteurs de gènes suppresseurs de tumeurs, conduisant à une instabilité génomique. C'est une équipe bretonne qui publie l'étude, la même qui avait déjà été faite aux Etats-Unis en 2007 par l'université d'Atlanta en Géorgie (Nord de la Floride, ville des JO en 1996). En se concentrant sur les interactions qui existent entre DNMT3A et DNMT3A-Agglutination protéine (D3A-BP), le travail des chercheurs a identifié l'interaction DNMT3A/ISGF3 comme un biomarqueur dont le niveau de présence est associé avec un pronostic de survie pauvre et une pauvre réponse au traitement de radiochimiothérapie de témozolomide conventionnel pour le glioblastome. Leurs données démontrent que l'inhibition de DNMT3A/ISGF3 augmente l'efficacité de la chimiothérapie sur les tumeurs greffées aux souris. Cela ouvre une alternative prometteuse et innovatrice au développement des inhibiteurs méthyle-transférases d'ADN, DNMT. Un espoir pour les malades avec le gène de résistance au temozolomide **MGMT non méthylé, actif** qui répondent peu ou mal à cette chimiothérapie courante.

Pubmed : 27698935

Actualité n° 590 23/11/2016

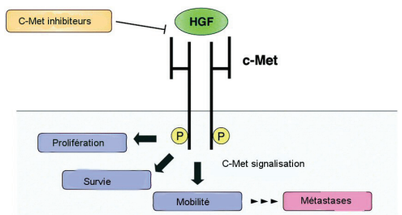
Un inhibiteur panobinostat (Novartis-Farydak) d'une nouvelle histone déacétylase, CKD5, a un effet antitumoral fort sur le glioblastome

Ce sont **des coréens, majoritairement en pédiatrie** qui publient cette intéressante étude sur **un nouvel inhibiteur d'histone déacétylase, CKD5,** qui aurait un **effet antitumoral fort** sur le glioblastome. Les inhibiteurs d'histones déacétylases (HDACIs) ont été évalués comme **prometteurs** contre les cancers pou régler la croissance cellulaire avec l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose dans le glioblastome. Ils démontrent **l'efficacité thérapeutique d'un nouveau pan-HDACI, le 7-ureido-N-hydroxyheptanamide dérivé (CKD5)**, comparé avec les pan-HDACIs traditionnels tel que l'acide hydroxamique suberoylanilide (SAHA) et la trichostatine A (TSA), in vitro et in vivo. Comparé avec SAHA et TSA, CKD5 a amélioré la cytotoxicité et provoqué l'apoptose, l'antiprolifération et l'arrêt du cycle cellulaire en G2/M. En outre, **CKD5** a réduit considérablement le volume de la tumeur et prolongé la survie in vivo comparé avec TSA, suggérant une efficacité plus importante anti cancer et tumeurs que les inhibiteurs d'histone HDACIs habituels. Ces résultats démontrent que le nouvel inhibiteur d'histone (HDACI) CKD5 est **un candidat thérapeutique prometteur pour le glioblastome**. Une bonne nouvelle qui devra être confirmée en essai clinique surtout chez les enfants avec gliome du tronc cérébral.

Pubmed : 27852054

Actualité n° 589 13/11/2016

L'inhibition du récepteur MET, le nouvel espoir contre la résistance aux thérapies ciblées



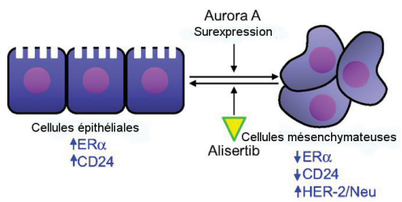
C'est une grande équipe de recherche **lilloise**, CHU, CLCC qui publie cette belle recherche. Pour ces chercheurs, vaincre la résistance aux traitements reste le problème crucial dans le traitement des cancers et des tumeurs. Pour les malades réfractaires, **l'usage d'inhibiteurs du récepteur tyrosine kinase MET paraît être plein d'espoir.** En effet, des mécanismes sous-jacents importants de résistance aux médicaments sont initiés par MET dans les thérapies ciblées, résistance primaire en **1ère ligne** et résistance acquise en **2ème ligne**.

L'amplification du gène MET est fréquemment observée dans la résistance acquise aux inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (**EGFR**) dans plusieurs cancers. L'hypoxie, également, peut activer la transcription de MET et amplifier le facteur de croissance hépatocytaire **HGF** et pourrait être impliquée dans l'échappement thérapeutique aux inhibiteurs angiogéniques du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (**VEGF**). Dans divers cancers, l'amplification de MET peut aussi conduire à un **échappement thérapeutique** en résistance acquise. Les données expérimentales mettent en lumière le rôle de MET dans la résistance primaire (1ère ligne) et la résistance acquise (2ème ligne) et encouragent l'utilisation de combinaisons de traitements **avec des inhibiteurs de MET**. Dans ce contexte, plusieurs essais cliniques prometteurs sont actuellement en cours dans les nombreux cancers dont la mélanome, le cancer du sein **et le glioblastome** en utilisant, en combinaison, des inhibiteurs de MET avec des thérapies ciblées visant EGFR, BRAF, VEGF ou HER2. Cette étude résume les avantages potentiels que l'inhibition de MET pourrait fournir aux malades avec un cancer réfractaire aux thérapies ciblées.

Pubmed : 27863726

Actualité n° 586 07/11/2016

Alisertib((MilleniumPharmaceuticals, MLN8237)) démontre une activité antitumorale considérable sur des modèles de xénogreffes orthotopiques de glioblastomes de malades résistants au temodal



C'est une des meilleures équipes de recherche au Monde, celle de la clinique Mayo qui publie cette étude sur la kinase Aurika, un membre de la famille **des kinases sérine/thréonine qui** joue un rôle critique dans la division cellulaire, et est largement surexprimée dans une grande variété de cancers et de tumeurs dont le glioblastome (GBM). **Alisertib** (**MLN8237**) est un **inhibiteur sélectif de la kinase Aurora A (AURIKA) oralement administré** avec une activité antiproliférative importante, qui fait déjà l'objet d'essais cliniques sur plusieurs types de tumeurs et de cancers différents. **In vitro** l'évaluation d'alisertib sur des lignées de glioblastomes primaires, **GBM6, GBM10, GBM12 et GBM39** a montré **une activité antitumorale considérable** avec des IC50s compris entre 30 et 95 NM. Des xénogreffes orthotopiques de **GBM10 puis de GBM6 et GBM39, résistantes au bevacizumab ont été implantées après randomisation, un groupe alisertib, 30 mg/kg/jour, et un groupe placébo**. Pour les trois groupes GBM10, GBM6 et GBM 39, le traitement avec alisertib a résulté en **une prorogation de survie statistiquement considérable comparée au groupe placébo**. Alisertib a provoqué l'arrêt de la mitose sur des modèles murins en affichant une **activité antitumorale considérable contre le glioblastome primaire**, y compris sur des lignées de tumeurs de malades **résistantes au bevacizumab**. Ces données justifient la réalisation d'essais cliniques pour le glioblastome.

Pubmed : 27816996

Actualité 584 28/10/2016

Survie améliorée des malades avec glioblastome mariés et assez âgés sur les célibataires avec une meilleure livraison du traitement, moins de toxicités, et moins de complications de la maladie

Après tout, l'amour des siens, un bon environnement familial ne seraient-ils pas les meilleurs traitements contre le glioblastome ? En tout cas, c'est ce que semble confirmer cette étude allemande. Pour ces chercheurs, **la situation de famille est un facteur pronostique bien décrit** chez les malades avec gliomes mais la différence de survie observée est encore inexpliquée dans les études de population disponibles.

57 malades assez âgés avec glioblastome (>=70 ans) ont été analysés rétrospectivement. Les malades ont reçu la radiothérapie ou la radiochimiothérapie avec temozolomide. La signification pronostique de la situation familiale a été répartie. Les complications de la maladie, la toxicité, et la livraison du traitement ont été évaluées en détail. **La survie totale était considérablement plus élevée chez les malades** mariés assez âgés avec glioblastome que chez les malades assez âgés **célibataires (7,9 mois contre 4,0 mois)**. La signification pronostique de la situation familiale a été conservée dans l'analyse multifactorielle. Les malades mariés pouvaient recevoir de plus hautes doses de temozolomide journalières pendant la radiothérapie **(53,7 mg/m² contre 33,1 mg/m²)**, et recevoir plus de temozolomide d'entretien **(45,7 % des malades contre 11,8 %)**. Les malades mariés étaient **moins fréquemment hospitalisés** pendant la radiothérapie **(55,0 % contre 88,2 %)**. Des malades qui ont reçu le temozolomide, les malades mariés ont montré **des taux considérablement inférieurs de toxicités** hématologiques et de toxicités du foie. Les complications, majoritairement infectieuses ou neurologiques de tous niveaux étaient **plus fréquentes chez les malades célibataires (58,8 % contre 30,0 %)** avec des niveaux 3-5 de complications particulièrement plus élevée en particulier **(47,1 % contre 15,0 %)**. Il y avait également chez les célibataires âgés **une livraison de traitement plus faible. La situation de famille peut être un facteur prophétique important** pour la prise de décision clinique et devrait être intégrée dans des études supplémentaires.

Pubmed : 27628965

Les derniers essais cliniques en cours d'après le site Clinicaltrials

1 • (01/2016),Phase I, Etats-Unis, Cleveland, capecitabine + bevacizumab pour glioblastome récurrent.

La capecitabine ou Xeloda est une chimiothérapie orale, une fluopyrimidine, 5-FU, de Laroche qui produit aussi le bevacizumab.

2 • (06/2016), randomisé Phase II, Italie, regorafenib (Bayer) versus lomustine pour glioblastome récurrent.

Le regorafenib est un anti-angiogénique.

3 • (07/2016), phase II, Etats-Unis, New-York, (ne recrute pas encore), avelumab (Merck-Pfizer, anti-PD-L1 MSB0010718C) pour glioblastome avec IDH muté.

Le phénotype IDH muté est dans presque tous les cas hyperméthylé. Avelumab de Merck-Pfizer est un médicament d'immunothérapie.

4 • (09/2016), Phase II, Etats-Unis, MD Anderson Houston, Texas (recrute). Pembrolizumab IV 200 mg/3semaines, (Keytruda,-MK3475, Merck) pour glioblastome récurrent.

5 • (08/2016), Phase II, Etats-Unis,