

**Glioblastome Association Michèle Esnault Bât A 22 bd C. Flammarion 13001 Marseille**

\*\*\*\*\*

**Ils nous ont quittés**

Ils ont encore été très nombreux à nous avoir quittés depuis juillet 2010.

- Le 24/07/2010, Dominique, 50 ans, le papa de Camille, Violaine, Morgane, le mari de Patricia
- Le 08/08/2010, Leila, 21 ans, la fille de Hadda
- Le 08/08/2010, Clément, 26 ans, le fils d'Eléonore
- Le 05/08/2010, Michel, 70 ans, le papa de Catherine
- Le 07/09/2010, Dominic, 59 ans, le mari de Chantal
- Le 11/09/2010, Daniel, 58 ans, le mari de Jasmine.
- Le 16/09/2010, Monique, 61 ans, l'épouse de Bernard
- Le 02/09/2010, Pascal, 47 ans, l'ami de Norma
- Le 23/09/2010, Marie-Hélène, 45 ans, la sœur de Catherine
- Le 1/10/2010, Sébastien, 34 ans, l'époux de Marie, le papa de Solène et Vincent.
- Le 12/10/2010, Sébastien, 38 ans, le mari de Viviane, le papa de Clément et Adrien.
- Le 16/10/2010, Jean-Louis, 63 ans, le mari de Colette.
- Le 21/10/2010, Annabelle, 52 ans, la maman de Virginie.
- Le 22/10/2010, Philippe, 59 ans, le mari de Fabienne.
- Le 01/11/2010, Sonia, 38 ans, l'épouse de Gilles, la maman de Vianey, 7 ans.
- Le 02/11/2010, Hervé 49 ans, le mari de Vinciane, le papa de Béné et Loïc.
- Le 03/11/2010, Manu, 50 ans, le mari de Dominique.
- Le 08/11/2010, Jérôme, 26 ans, le fils de Jean-Gilles.
- Le 08/11/2010, Jacques, 69 ans, le papa de Bertrand.

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

**Mailing-listes, des adhérents toujours plus nombreux**

Les mailing listes de GFME totalisent aujourd'hui **588 adhérents**, ce qui se compare favorablement à la liste américaine Brain-Temozolomide qui en totalise **2164. 360** membres pour le troisième trimestre contre **365** au second, soit 5 membres de moins sur la liste gfme. 2 membres ont été radiés pour leur mauvaise attitude. **228** membres pour le second trimestre 2010 sur la seconde liste astrocytome II et III, qui reste inchangée en nombre. On écrit toujours beaucoup, le nombre moyen de messages par jour reste élevé avec 247 messages (21435-21188) entre le 1er et le 20 novembre 2010, soit **12,3 mails/jour**. La liste astrocytome écrit peu avec seulement 39 messages entre le 1er et le 20 novembre 2010, soit 1,95 mails/jour.

**Le forum**

Depuis 3 mois un **forum sur le site** permet à chacun de s'exprimer sur les tumeurs de cerveau. On y accède par un lien sur la page d'accueil ou avec Google car le forum est bien référencé. Après 3 mois, on ne comptabilise que 2 messages qui ont été regardés, mais c'est tout. Le début s'est fait dans la douleur, j'ai dû tout réinstaller après un premier piratage. Maintenant tout fonctionne normalement et le forum devrait prendre son essor.

**Le site Internet, en forte croissance**

3 hébergeurs pour le site  
<http://gfme.free.fr/>  
<http://membres.lycos.fr/gfme/>  
<http://asso.orpha.net/GFME/index.html>

La fréquentation du site est toujours en forte croissance avec plus de **1400 visiteurs journaliers**. Sur le troisième trimestre 2010, comparés à 2009, il y avait en moyenne journalière **1047 visiteurs en 07/2010** contre 590 en 07/09, **1093 en 08/2010** contre 723 en 08/2009, **1319 en 09/2010** contre 975 en 09/2009, et **1385 en 10/2010** contre 1128 en 10/2009, soit une **moyenne de 1211 visiteurs** contre 854 (+41,8%)



**Le mot du Président**



Je voudrais, par ce numéro, remercier Marie et ses enfants, Anna, Manon et Julien, qui ont organisé, cette année encore, leur **3ème marche** pour les tumeurs cérébrales, en souvenir de Jean-Hugues, réunissant près de 100 participants. Bravo Marie et merci au nom des malades. La recherche avance, avec nos INSERM, nos praticiens, au meilleur niveau mondial. Dans le domaine des nano médicaments, de la genèse des gliomes avec les cellules souches neurales, nous sommes présents. Demain avec les nouveaux lasers nous pourrions opérer des tumeurs aujourd'hui inopérables. Et n'oublions pas de boire beaucoup de café car il nous protège des gliomes mais aussi de la maladie d'**Alzheimer** et de **parkinson**.

**Le café réduit le risque de gliome et freine son évolution**



Plusieurs études internationales l'ont confirmé, le café à fortes doses, réduit considérablement le risque de gliome et freine son évolution. La récente étude auprès du personnel de l'Education Nationale E3N-Epic a montré que le café avait beaucoup de vertus. Il diminue notamment de 1/4 le risque de diabète de type 2. La caféine exerce une action constrictive sur les vaisseaux du cerveau et a une action antalgique comparable au paracétamol. La caféine a donc bien un effet anti angiogénique, sans être aussi important que celui d'Avastin. Le café a une double action, il augmente l'**adénosine**, substance anti douleur et

**inhibe la production d'enzymes inflammatoires**, les Cox-2. Au moment où le Célébrex, inhibiteur de Cox-2 fait son grand retour sur les gliomes de haut grade aux Etats-Unis, savoir que le café a bien une action anti-inflammatoire et anti œdème est à prendre en compte. 4 études ont relié la consommation de 2 tasses de café quotidiennes à une réduction de 25 à 50% du risque d'Alzheimer et la consommation de 7 tasses à **6 fois moins de risques de Parkinson**.

La caféine est présente dans le Coca Cola, 50mg pour une canette, le Red Bull, 80 mg, le chocolat 10 mg pour une tasse, le café, 40 à 50 mg pour des tasses ou des expresso avec 7 grammes de café moulu.

**La recherche marseillaise sur la bonne voie**

Au sein de l'INSERM U911, l'équipe «Angiogenèse, invasivité et microenvironnement tumoral», dirigée par les Pr. Ouafik et Figarella-Branger fait partie des meilleures équipes mondiales. La théorie selon laquelle les gliomes sont des transformations malignes in situ de cellules matures cède désormais la place à une autre théorie visant à rechercher le coupable, plus en amont, vers les cellules souches neurales pluripotentes. Une étude récente a montré que les cellules de précurseurs d'oligodendrocytes OPCs peuvent se différencier en astrocytes ou oligodendrocytes selon l'environnement cellulaire. Les chercheurs ont mis en évidence des précurseurs gliaux exprimant le ganglioside immunoréactif avec un anticorps, le A2B5. Ces cellules souches neurales ont des propriétés de multiplication infinie. Des cellules souches de glioblastome A2B5+ implantées chez la souris forment une tumeur identique à celle dont sont extraites les cellules avec le même comportement invasif. Les cellules de glioblastome A2B5+ ont les propriétés de cellules souches cancéreuses. L'équipe va donc tester prochainement différentes thérapies ciblées pour stopper la croissance de ces cellules. La clé de la guérison est probablement dans ces cellules A2B5+.

**Efficacité minime d'Avastin (Bevacizumab) plus Campto (Irinotecan) chez les enfants avec gliome malin récurrent et gliome du tronc cérébral (Etude américaine du Consortium des Tumeurs de Cerveau Pédiatrique)**  
 GFME n° 304, Pubmed 20479404

Un essai clinique de phase II a été mené au Centre Preston Robert Tisch, Centre Médical, Duc Durham, avec

Campto-Avastin, chez des enfants avec gliome malin récurrent (MG) et gliome du tronc (BSG). Les malades ont reçu, en I.V., 2 doses d'Avastin (10 mg/kg) sur 2 semaines séparément, puis Campto-Avastin toutes les 2 semaines jusqu'à progression de la maladie, ou toxicité inacceptable, ou un maximum de 2 ans de thérapie.

**31 malades** étaient évaluables avec une médiane de 2 cycles de Campto-Avastin (gamme, 1 à 19). Aucune réponse soutenue n'a été observée dans l'une et l'autre strate (Gliome récurrent ou gliome du tronc). Le temps médian à progression pour les 31 malades était de **127 jours pour gliome malin récurrent MG et de 71 jours pour gliome du tronc cérébral BSG. Les taux de survie sans progression à 6 mois étaient de 41,8% pour gliome malin récurrent MG et 9,7% pour gliome du tronc.** Les toxicités en rapport avec Avastin sont des niveaux 1 à 3 de fatigue chez **7** malades, des niveaux 1 à 2 d'hypertension chez **7** malades, un niveau 1 d'hémorragie du système nerveux central SNC chez **4** malades et un niveau 4 d'ischémie du CNS chez **2** malades. Les paramètres de perméabilité vasculaire n'ont pas beaucoup changé après la thérapie dans l'une et l'autre strate. Campto-Avastin a été bien toléré mais avait une efficacité minime chez les enfants avec gliome malin récurrent et gliome du tronc cérébral.

**Un inhibiteur de seconde génération de Hsp90 (NXD30001) efficace sur un modèle de glioblastome chez la souris**  
 GFME n° 305, Pubmed 20643786

Un essai préclinique mené par L'Université Tufts de Somerville et Medford, Massachusetts, près de Boston, États-Unis avec un inhibiteur de Hsp 90 a donné des résultats encourageants. Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) avec la perte des gènes suppresseurs de tumeurs **p16Ink4a/p19ARF** et PTEN joue un rôle crucial dans la pathogénèse du glioblastome, son développement, sa croissance, son infiltration et sa résistance aux thérapies. L'équipe a démontré que cette **combinaison génétique** était suffisante pour **encourager le développement du glioblastome** chez les souris adultes. Les thérapies visant EGFR n'ont jamais bien marché sur le glioblastome, probablement en raison de formes multiples de ce récepteur, normale, sauvage, ou VIII.

**Rendez-vous pour le prochain numéro, le n° 20 en Mars 2011.**

**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**

Une stratégie efficace a cependant été obtenue chez la souris en bloquant **HSP 90** (heat shock protein ou protéine de choc thermique). Les HSP90, abondantes normalement dans le cytoplasme des cellules, interagissent avec de multiples protéines de signalisation cellulaire qu'elles stabilisent. Leur taux augmente en cas de stress cellulaire induit par la chaleur ou la présence de produits chimiques toxiques comme les métaux lourds. Les HSP90 permettent de conserver la bonne conformation des protéines et d'assurer la survie cellulaire même en présence de mutations. Dans les cellules cancéreuses, cette propriété est pervertie, puisque les protéines chaperonnes HSP90 protègent les protéines mutées oncogéniques et permettent la survie des cellules cancéreuses. Les HSP90 sont une cible thérapeutique intéressante puisqu'elles inhibent simultanément plusieurs voies de signalisation. **NXD30001** qui **inhibe Hsp90** est "in vitro" un **inhibiteur fort de la croissance cellulaire du glioblastome** avec une capacité à inhiber plusieurs cibles et réguler le glioblastome. **NXD30001** a été efficace, «in vivo» dans un modèle de xénogreffes chez la souris surexprimant EGFR. **NXD30001 est une molécule thérapeutique plurivalente** dont les actions frappent le glioblastome au cœur de ses conducteurs de tumorigenèse et représente un espoir raisonné pour une utilisation thérapeutique dans le traitement du glioblastome.

Des essais sur le cancer du poumon, en 4ème ligne, chez 76 patients, ont donné des résultats exceptionnels sur un petit nombre de ces cancers avec mutation ALK (5%) souvent observée chez les patients jeunes et non-fumeurs.

**Un laser thermique interstitiel LITT (Monteris) pour traiter les tumeurs de cerveau inopérables approuvé aux Etats-Unis en 2009**  
GFME n° 310 et Bjc



Les neurochirurgiens de l'Université de Washington ont utilisé un **nouvel outil** pour le traitement des tumeurs cérébrales à Hôpital Barnes-juif et cela pour la première fois, le 1er septembre 2010.

L'outil, le **Monteris** avec le système **AutoLITT** est un laser expérimental guidé par IRM qui **chauffe** les cellules tumorales profondes, en épargnant le tissu sain du cerveau environnant. Barnes-juif est le 3ème **hôpital américain** à utiliser ce laser expérimental. Les neurochirurgiens ont utilisé, avec succès, le système Monteris sur un malade avec **une tumeur en récurrence localisée profondément dans le cerveau**. Les essais de chirurgie antérieurs dans cette **localisation difficile à atteindre** avait rendu la résection standard de cette tumeur impossible. Cet outil apporte un **réel traitement pour les malades avec des tumeurs jugées inopérables** précédemment, et offre un **espoir** à certains malades qui n'avaient que peu ou pas d'options chirurgicales auparavant. Le chirurgien fore un petit trou du diamètre d'une mine de crayon à travers le crâne du malade, et se sert de l'**IRM pour guider le laser** à travers le cerveau jusqu'à la tumeur. Une fois à l'intérieur de la tumeur, le laser décharge une **énergie hautement concentrée pour chauffer et coaguler** les cellules de cancer, en les tuant. Le laser est dirigé par IRM et permet un contrôle en temps réel de la décharge d'énergie dans la tumeur ainsi que celle au cerveau sain environnant. Le laser Monteris Auto-LITT a reçu **l'approbation de la FDA** américaine pour son utilisation en neurochirurgie.

**Le curcumin exerce, in vitro, des propriétés anti-prolifératives, anti-migratrices, et anti-envahissantes contre les gliomes malins**  
GFME n° 313 et Pubmed 20840775

C'est une équipe allemande de Francfort qui présente ses travaux sur le Curcuma. Dans leur recherche d'un médicament idéal qui viserait sélectivement les cellules tumorales sans avoir d'effets secondaires toxiques, ils ont découvert des propriétés **anti-prolifératives, anti-migratrices, et anti-envahissantes** au Curcumin, un composé naturel, non toxique, observé sur **5 lignées cellulaires de glioblastome humains in vitro**. Ils ont utilisé pour cela la méthode de **cicatrisation des plaies** en monocouche et la **chambre de Boyden** pour mesurer l'augmentation, la migration et l'invasion cellulaire en l'absence ou en présence de **Curcumin à diverses concentrations**. Les niveaux du facteur de transcription **phospho-STAT3**, une cible potentielle de Curcumin, ont été déterminés par la méthode ELISA.

Les effets subséquents sur la transcription des gènes qui régulent le cycle cellulaire ont été analysés par PCR. Les effets sur l'**apoptose** ont été déterminés par **caspase**. **Curcumin a bien inhibé la prolifération, la migration et l'invasion cellulaire sur toutes les 5**

**lignées cellulaires**. Simultanément, les niveaux de phospho-STAT3, biologiquement actifs ont été **diminués** et cela a correspondu avec une transcription réduite du cycle cellulaire mesurée par le gène régulateur **c-Myc** et le facteur de prolifération **Ki-67**, en montrant un mécanisme potentiel par lequel Curcumin ralentit l'augmentation de la tumeur. Curcumin qui fait partie, quotidiennement, de l'alimentation de millions de gens est sans effets secondaires toxiques connus. L'équipe arrive à la conclusion que le **Curcumin** a des propriétés anti-prolifératives, anti-migratrices, et **anti-envahissantes** contre les cellules de glioblastome in vitro. Ces résultats devront cependant être retrouvés in vivo pour confirmer le **rôle potentiel du Curcumin dans le traitement des gliomes malins**.

**Les derniers essais cliniques en cours d'après le site Clinicaltrials**  
1-(10/10), phase II, E.-U., **Université de Caroline de Californie, San Francisco, PD 0332991** de Pfizer, un inhibiteur kinase cycline-dépendante pour glioblastome Rb positif récurrent.  
2-(09/10), phase II, E.-U., **Université de Caroline de Californie, San Francisco Avastin+Temodal** pour patients âgés avec glioblastome nouvellement diagnostiqué.  
3-(05/2010), phase I/II, **Pays-Bas Maastricht, Nelfinavir+traitement standard** pour glioblastome nouvellement diagnostiqué. Nelfinavir est un antirétrovirus, anti VIH.  
4-(10/2010), phase I, **Royaume-Uni, vaccin IMA950+traitement standard** pour glioblastome nouvellement diagnostiqué. IMA950 est un nouveau vaccin multi peptides.  
5-(07/2010), phase II, **Belgique, Louvain, Témodal** adjuvant prolongé au-delà des 6 cycles ou **Stop and Go**.  
6- (07/2010) phase I/II, **Caroline du sud, Ara-C intraventriculaire (Dépocyt) + Temodal** pour glioblastome récurrent.  
7-(09/2010) phase I, E.-U., **Université du Texas, Hôpital pour enfants, cellules cytotoxiques spécifiques au cytomégalo virus CMV** sur glioblastome (COGLI)  
8-(11/2010), E.-U., phase II, Pfizer, **PF-04856884, antiangiogénique**. PF-04856884 est un inhibiteur puissant de l'angiopoïétine 2 qui participe activement à l'angiogenèse de la tumeur.  
9-(04/2010), phase II, **Espagne**, 2 cycles mensuels de Temodal ou **Temodal+Avastin** avant le **traitement standard** pour glioblastome non opérable  
10-(09/2010) Phase I, E.-U., **Bethesda, Maryland, Lenalidomide +RT sur gliome du tronc** pour enfants et adolescents nouvellement diagnostiqués avec gliome du tronc et gliome de haut grade. La Lenalidomide ou Revlimid est une chimiothérapie proche de la Thalidomide.  
11-(11/2010), phase II, **E.-U., M.D. Anderson, proton** thérapie sur médul-

**loblastome** nouvellement diagnostiqué pour enfants et adolescents de 3 à 25 ans.

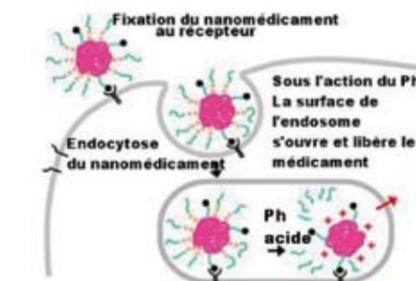
**Les cellules souches mésenchymateuses comme vecteurs de livraison de médicaments nanocapsulés aux tumeurs cérébrales**  
GFME n° 311 et Elsevier  
Pr. Menei, INSERM Unité 646, Ingénierie de la Vectorisation Particulaire, Angers Université.

Les **nanotechnologies** représentent un immense espoir dans la thérapie des gliomes pour protéger les médicaments et améliorer leur libération au bon moment et au bon endroit. Cependant, les nouveaux **paradigmes** qui autorisent le ciblage spécifique de la tumeur par une **distribution intratumorale étendue** doivent être développés pour délivrer efficacement les nanoparticules (NPs). Connaître le **tropisme des cellules souches mésenchymateuses (MSCs)** des tumeurs du cerveau est le but de cette étude qui vise à obtenir la preuve du concept que **ces cellules souches peuvent être utilisées comme vecteurs de livraison de médicaments**. Deux types de nanoparticules **NPs** chargés avec **Coumarin-6** ont été analysés : **NPs acide polylactique (PLA-NPs)** et nano-capsules lipidiques (**LNCs**). Les résultats montrent que les nanoparticules NPs peuvent être **intériorisées** efficacement dans les MSCs alors que la viabilité cellulaire et la différenciation ne sont pas affectées. En outre, ces cellules NP-Chargées étaient capables de migrer vers un modèle de gliome humain expérimental. Ces données suggèrent que les MSCs peuvent servir de porteurs cellulaires pour les nanoparticules NPs dans les tumeurs du cerveau.

**Une première technologique à Cedars-Sinai, la libération d'un nano médicament antiangiogénique ciblant la Laminine 411 sur un gliome implanté chez la souris**  
GFME n° 318 et Medical News

Il y a **9 ans**, les scientifiques de l'Institut Neuro-chirurgical Maxine Dunitz au Cedars-Sinai Hôpital ont mis en évidence un changement subtil dans le camouflage moléculaire du glioblastome. Après des études complémentaires, ils ont découvert qu'une protéine spécifique appelée la **Laminine 411** joue un rôle majeur dans la capacité d'une tumeur à **construire de nouveaux vaisseaux sanguins** pour s'accroître et se disperser. Mais la technologie n'existait pas encore pour bloquer cette protéine. Maintenant, **cette technologie existe** et fait partie d'une science avancée que l'on appelle la nano médecine. L'équipe de recherche a donc créé un médica-

ment nano biologique qui peut être délivré par injection intraveineuse et être acheminé par le sang directement dans la tumeur de cerveau. Il est construit pour filtrer spécifiquement les cellules tumorales, s'y fixer et s'y introduire par endocytose en formant avec la paroi cellulaire, un endosome mobile qui va ensuite murir, devenir acide, (pH bas), briser son enveloppe et libérer le médicament. Les médicaments ainsi libérés bloquent la production par la cellule tumorale de la **Laminine 411**, une protéine tumorale qui active la néo vascularisation de la tumeur. Par sa nature, le médicament est non-toxique pour les autres cellules non tumorales et n'a pas les effets secondaires associés aux chimio-thérapies conventionnelles. Cette approche est la **première du genre**, la première application d'un endosome **pH-dépendant** d'où s'échappent des médicaments administrés en intraveineuse pour le traitement des tumeurs malignes de cerveau.



Des études chez les souris en laboratoire montrent que ce système permet de grandes concentrations de médicaments de s'accumuler dans les tumeurs, en ralentissant considérablement la croissance de nouveaux vaisseaux et les tumeurs elles-mêmes. Les tumeurs chez les animaux traités avec le médicament étaient 90% plus petites que celles du groupe témoin. Les gliomes sont des tumeurs malignes extrêmement difficiles à traiter qui **résistent à la chimiothérapie et à la radiothérapie** et autre difficulté, le cerveau est lui-même protégé par la barrière sang-cerveau très hermétique et il possède son propre système immunitaire, ce qui contrecarre la plupart des thérapies. Le système développé à Cedars-Sinai, un nano médicament, paraît **contourner les obstacles majeurs** pour traiter énergiquement la tumeur. Les nano médicaments sont l'évolution la plus tardive des traitements moléculaires conçus pour pénétrer dans les cellules. Comme suggéré par le terme anglo-saxon "**bio-conjugate**", **bio-conjugués** ou **bio-attachés**, ces systèmes contiennent des "modules" chimiques **attachés** (conjugués) à un vecteur (ou véhicule) de livraison par des attaches fortes. De telles attaches empêchent les composants (le médicament) d'être endom-

magé ou libéré dans le plasma sanguin pendant le transport vers la tumeur. Mais avec cette technologie, le composant anti tumoral active lui-même sa libération, une fois à l'intérieur des cellules tumorales dans lesquelles il pénètre par endocytose.

**Les glioblastomes conservent en majorité leurs structures de début de maladie, uni ou multifocale ou diffuse après récurrence et traitement Avastin**  
GFME n° 316, Pubmed 21052776

La division Neuro-Oncologie Fred Hutchinson de Washington a examiné **les rumeurs** selon laquelle la thérapie de sauvetage d'**Avastin** augmenterait la fréquence des diffusions et les invasions distantes. **80 malades** adultes avec glioblastome récemment diagnostiqués ont été traités par chirurgie puis **radiothérapie + Temodal concourant et Temodal adjuvant**. A la 1ère récurrence, les 80 malades ont reçu Avastin seul. A la 2ème récurrence ou progression, **57 malades** ont été traités avec **Avastin en combinaison avec une chimiothérapie cytotoxique**, ou chimiothérapie cytotoxique seule ou sur un essai clinique. Des IRMs ont été faites à chaque étape, pour chaque patient, la 1ère au diagnostic, puis aux 1er, 2ème et 3ème retour. Les malades ont été répartis en 4 modèles d'IRMs,

**A-** local (tumeur unifocale),  
**B-** distante (deuxième tumeur non contiguë de la lésion initiale,  
**C-** multifocale (>2 lésions y compris dissémination)  
**D-**diffuse.

Au diagnostic **87,5% des glioblastomes étaient unifocaux**, 6,5% bifocaux distants, 3,75% multifocaux distants et 2,5% diffus. **Au 1er retour**, 80%, 7,5%, 6,25% (dont 1 avec la dissémination CSF) et 6,25%. **Au 2ème retour**, **71,25%**, 8,75%, 8,75% (dont 2/7 avec dissémination CSF) et 11,25%. **Au 3ème retour** (57 malades évaluables), **71,25%**, 7%, 7% et 14%.

La survie n'a pas été différée selon le modèle uni ou multi focal à la récurrence. Une majorité de malades adultes avec glioblastome **local** sur IRM au diagnostic (**87,5%**) **maintiennent ce modèle** malgré les retours multiples et le traitement avec Avastin (bevacizumab).

Résumé :

%	Diag.	1er retour	2ème retour	3ème retour
A	87,50	80	71,25	71,25
B	6,5	7,5	8,75	7
C	3,75	6,25	8,75	7
D	2,5	6,25	11,25	14