

était de 11 mois. Les survies globales des patients avec biopsie, résection sous-totale et résection totale étaient respectivement de 8, 11 et 16 mois. Une diminution de la survie a été observée chez les patients plus âgés, 50/60 ans, par rapport aux patients jeunes 18/30 ans. Les résections partielle et totale ont prolongé la survie par rapport aux patients biopsiés uniquement. La survie totale a donc été multipliée par 3 et 4 pour les patients ayant subi une chirurgie sous-totale ou totale par rapport à ceux avec une simple biopsie. **Pubmed : 31621041**

Actualité 702

Effets du blocage du VEGF sur la dynamique du paysage inflammatoire chez les souris porteuses de glioblastome

Ce sont des équipes marseillaises qui s'intéresse au ciblage de l'angiogenèse qui continue une modalité thérapeutique attrayante chez les patients avec glioblastome. Cependant, le glioblastome devient rapidement réfractaire aux traitements anti-VEGF. L'infiltration de cellules myéloïdes est un déterminant important de la progression tumorale. VEGF étant un modulateur de la réponse immunitaire innée, ils ont cherché à analyser la réponse sur un modèle murin de glioblastome soumis à un traitement anti-VEGF. Des cellules GL261 ont été greffées à des souris transgéniques. L'imagerie spectrale à deux photons, la cytométrie multiparamétrique, l'immunocoloration a permis de caractériser la nature et la distribution spatiale de la réponse innée contrôlée par le bevacizumab à deux stades critiques du développement de la tumeur, les jours 21 et 28 après la greffe de tumeur. A 21 jours on constate un blocage par VEGF détectable sur le nombre de cellules microgliales, et seulement un effet léger sur le nombre

de cellules myéloïdes infiltrantes. À 28 jours le traitement a entraîné un ajustement des cellules dendritiques. Chez les souris traitées, le nombre de monocytes et de leur descendance de cellules dendritiques a été multiplié par deux par rapport à celui des souris non traitées. En accord avec l'imagerie in vivo, le traitement augmentait le nombre de cellules voyageant dans les vaisseaux sanguins de la tumeur et doublait la densité des monocytes infiltrés. Le traitement a également entraîné une augmentation des cellules dendritiques CDC2, et une diminution des CDC1, nécessaires au développement de l'immunité anti-tumorale. Les distributions cellulaires spatiales différentielles et 2 voies de circulation des cellules immunitaires dans le cerveau ont été découvertes. Malgré les différences, humain et souris, ces données fournissent de nouvelles informations sur l'effet du bevacizumab au niveau cellulaire **Pubmed : 31660979**

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

1 • (04/2019), Phase II, Etats-Unis, Durham.
Stupp + vaccins en série de cellules dendritiques chargées de cytomégalovirus pp65 (DC) débutant le jour 23 avec le vaccin antitétanique et le vaccin GM-CSF + temozolomide + vaccin anatoxine tétanique-diphthérique MGMT non méthylé.
2 • (08/2019), Phase II, Etats-Unis, Essai pédiatrique sur l'indoximod avec une chimiothérapie et une radiothérapie pour des tumeurs cérébrales en rechute ou un DIPG récemment diagnostiqué
3 • (10/2017), France, Phase I/II, La Salpêtrière Paris ONCOVIRAC pour glioblastome récurrent.
Combinaison de TG6002 et de 5-flucytosine (5-FC, Ancotil)

4 • (11/2018), France, Phase I/II, La Timone, Marseille.
Vaccin VXM01 + avelumab pour glioblastome progressif résécable et non résécable après résection tumorale et radiochimiothérapie de temozolomide.
5 • (07/2018), Phase III, Belgique et Autriche, marizomib + radiochimiothérapie de temozolomide Pour glioblastome nouvellement diagnostiqué.

Ils nous ont quittés

- Le 21/01/2019, Denise, 79 ans, la femme de Pierre, la maman de Christian et Estelle
- Le 15/02/2019, Fabrice, le mari de Sylvie
- Le 29/03/2019, Hugo, le fils de Véronique
- Le 09/08/2019, Michèle, la maman de Kristel
- Le 18/09/2019, Martine, la maman de Karine
- Le 25/10/2019, Didier, 64 ans.

A toutes la famille endeuillée, GFME adresse ses plus sincères condoléances.

Sites Internet, <https://gfme.fr>, <https://glioblastome.fr>, <http://gfme.free.fr>

GFME apparait depuis plusieurs mois en 4^{ème} position en saisissant glioblastome sur Google et dirige vers le site sécurisé de GFME. Chez FreeGFME non sécurisée une grande remontée, 24681 visites en août, 27713 en septembre et 50778 en octobre.

Les 2 mailing-listes de GFME et Facebook

Les adhérents des 2 mailing-listes de GFME sont stables à 442 membres pour le glioblastome et 282 pour les gliomes de grade II/III. GFME sur Facebook a aussi du succès.



Le mot du Président

J'ai mis, en photo de ce numéro, le Professeur Mario Campone qui est le directeur Général de l'ICO, Institut de Cancérologie de l'Ouest. Agé de 48 ans, le Pr Mario Campone est docteur en médecine et professeur des universités de la Faculté de médecine d'Angers. Praticien hospitalier d'oncologie médicale, il est aussi responsable des 2 centres ICO à Nantes et Angers. Le Pr Mario Campone est membre de plusieurs organisations professionnelles en oncologie dont l'ASCO, EORTC BRAIN et l'ESMO et Directeur du Centre de Recherche en cancérologie et immunothérapie Nantes-Angers CRCINA. Après un doctorat à l'Université de Nantes, Il poursuit avec un DEA en biologie cellulaire en 1999. Il a effectué une partie de sa formation à l'étranger, en 2002, au Beatson Institute de Glasgow au Royaume-Uni. Il est également membre fondateur de la bibliothèque, ONCOTHEREX. Depuis 2015, le Pr Mario Campone a la Direction Scientifique du Cancéropôle Grand Ouest, Bretagne, Pays de la Loire et Centre et participe actuellement à de nombreuses études cliniques en tant que coordinateur ou investigateur principal au niveau national ou international. Son but est de créer un pôle d'excellence interrégional en cancérologie en regroupant Rennes, Nantes et Angers de façon à optimiser la prise en charge des patients atteints de cancers ou de tumeurs de cerveau en identifiant les facteurs prédictifs et pronostiques de nature environnementale, clinique, biologique et sociale, et de mutualiser les ressources humaines et les équipements pour catalyser la recherche tant clinique que fondamentale appelée 4.0 **GFME peut dire bravo Mario.**

La liste des CLCC

- Angers, Institut de cancérologie de l'Ouest - Paul Papin
- Bordeaux, Institut Bergonié
- Caen, Centre François Baclesse
- Clermont-Ferrand, Centre Jean Perrin
- Dijon, Centre Georges-François Leclerc
- Lille, Centre Oscar Lambret
- Lyon, Centre Léon Bérard
- Marseille, Institut Paoli-Calmettes
- Montpellier, Institut du Cancer de Montpellier
- Nancy, Institut de Cancérologie de Lorraine
- Nantes, Institut de cancérologie de l'Ouest René Gauducheau
- Nice, Centre Antoine Lacassagne
- Paris, Institut Curie
- Reims, Institut Godinot
- Rennes, Centre Eugène Marquis
- Rouen, Centre Henri Becquerel
- Saint-Cloud, Hôpital René Huguenin
- Strasbourg, Centre Paul Strauss
- Toulouse, Institut Claudius Regaud
- Villejuif, Gustave Roussy

patients après une radiochimiothérapie concomitante avec le témozolomide. Le bevacizumab est un anticorps anti-VEGF qui a un effet sur la survie sans progression mais pas sur la survie globale. Cependant, une petite partie de patients a une survie plus longue que prévue. Cette étude rétrospective a pour objectif de caractériser les patients répondeurs à long terme traités avec le bevacizumab pour une 1ère ou 2ème récurrence de glioblastome. Les dossiers médicaux de 814 patients ayant reçu le bevacizumab pour une 1ère ou une 2ème récurrence de glioblastome entre septembre 2010 et septembre 2015, initialement traités par radiochimiothérapie ont été analysés. Les patients, qui présentaient au moins une maladie stable 1 an après le début du bevacizumab, ont été inclus. Les patients qui avaient un glioblastome secondaire ou bevacizumab néoadjuvant ou adjuvant ont été exclus. Sur les 65 patients longue réponse sans progression 1 an après la première injection de bevacizumab (8%), la survie sans progression était de 21,7 mois et la survie globale de 31,1 mois à partir du début du bevacizumab. Ces résultats montrent que parmi les patients recevant du bevacizumab à la 1ère ou à la 2ème récurrence, 1/12 patient pouvait être classé dans la catégorie réponse longue. Une survie totale de 31,1 mois à partir du début du bevacizumab

pourrait être attendue dans cette sous-population. Ces résultats renforcent l'avantage potentiel de l'utilisation du bevacizumab en récurrence.

Pubmed : 31325146

Actualité 694

Immunothérapie du glioblastome, des essais cliniques innovants au MD Anderson sont en test contre les tumeurs cérébrales

Malgré un traitement agressif, la survie d'un glioblastome est faible. Dans l'espoir de prolonger la survie des patients atteints de glioblastome nouvellement diagnostiqué ou récurrent, les chercheurs du MD Anderson au Texas étudient des approches d'immunothérapie telles que les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, les cellules T modifiées, les cellules tueuses naturelles (NK) dérivées du sang de cordon, et les inhibiteurs de STAT3 (transducteur de signal et activateur de la transcription 3). 300 nouveaux patients atteints de glioblastome sont soignés chaque année. Le défi est que le glioblastome ne ressemble pas aux autres cancers qui ont une charge mutationnelle élevée qui entraîne une longue liste d'antigènes pouvant être ciblés en traitement. Ce n'est pas le cas pour le glioblastome avec un nombre limité de

Actualité 693

Survie à long terme des patients avec glioblastome récurrent traité par bevacizumab

C'est une étude dans 7 centres français privés et publics. La récurrence du glioblastome survient chez la plupart des

mutations. L'hétérogénéité tumorale, propre au glioblastome n'autorise pas un traitement universel qui guérirait la plupart des patients. Le 2ème défi est la barrière hémato-encéphalique qui empêche les cellules immunitaires du sang de pénétrer le cerveau. Cependant, des recherches ont montré que de telles cellules immunitaires atteignent effectivement les tumeurs cérébrales, ce qui rend l'immunothérapie envisageable.

L'inflammation du cerveau peut ouvrir la barrière hémato-encéphalique, permettant aux cellules immunitaires d'accéder au parenchyme cérébral. Le laboratoire du Dr Zal utilise la microscopie à deux photons qui permet aux chercheurs de visualiser des cellules colorées par fluorescence profondément dans des tissus vivants. Avec cette technologie on peut étudier la formation des tumeurs et leur réponse immunitaire dans le cerveau de souris vivantes et comprendre les mécanismes pour planifier les doses d'immunothérapie. Le temps est crucial en immunothérapie et nécessite une étroite collaboration entre les cliniciens de MD Anderson et les scientifiques. Lorsque cela est possible, les cliniciens préfèrent commencer le régime d'immunothérapie du patient dès l'identification du glioblastome, avant la résection. Lorsque l'immunothérapie est administrée lors d'essais cliniques, les effets du traitement sont étudiés dans le spécimen chirurgical au moment de la résection. Nous devons déterminer si un nombre suffisant de cellules immunitaires se dirigent vers la tumeur et si ces cellules immunitaires sont capables de tuer la tumeur. Les premiers essais commencent à révéler les secrets du microenvironnement tumoral et pourraient aider à identifier des stratégies susceptibles d'améliorer encore la réponse immunitaire. 2 essais auxquels participent actuellement des patients avec glioblastome au MD Anderson séparent les patients entre ceux qui reçoivent un inhibiteur du point de contrôle immunitaire et d'autres qui reçoivent des lymphocytes T modifiés autologues.

Actualité 695

Des nano-immunoconjugués perméables à la barrière hémato-encéphalique BHE induisent des réponses immunitaires locales pour le traitement du gliome.

Ce sont les plus grands centres américains qui publient. Le traitement des gliomes avec des anticorps inhibiteurs du point de contrôle de l'antigène 4 (a-CTLA-4) associé aux lymphocytes T cytotoxiques et de la mort cellulaire programmée 1 (a-PD-1) échoue en raison de leur incapacité à traverser la barrière hémato-encéphalique. Ils ont créé des **immunoconjugués nanométriques (NIC)** avec un a-CTLA-4 ou un a-PD-1 lié de manière covalente pour une administration à travers la BHE. Le traitement par NIC de souris greffées avec des cellules GL261 en intracrânien entraîne une augmentation des cellules T CD8+, des cellules NK et des macrophages avec une diminution des cellules T régulatrices (Treg) dans la région des tumeurs cérébrales. La survie des souris porteuses de glioblastome traitées avec une combinaison de NIC est significativement plus longue que celle des animaux traités avec des inhibiteurs NIC d'un seul point de contrôle, CTLA-4 ou PD1. L'étude démontre que la délivrance trans-BHE d'inhibiteurs de points de contrôle conjugués à un polymère ciblant une tumeur est un **traitement efficace** contre le glioblastome par l'activation de la réponse immunitaire à la fois de la tumeur cérébrale systémique et locale privilégiée. **Pubmed : 31462642**

Actualité 696

L'hypothermie modérée (28°) inhibe à la fois la prolifération et la migration des cellules de glioblastome humain



C'est une étude de chercheurs grenoblois qui constate que le glioblastome est la tumeur maligne du cerveau la plus agressive et que malgré des traitements multimodaux, la survie médiane n'est que de 15 mois pour le glioblastome car la tumeur récidive dans les marges de la résection après l'ablation chirurgicale. L'hypothermie est en train de devenir un traitement intéressant et sans danger pour plusieurs affections. Pour le glioblastome, les chercheurs ont pensé qu'une **hypothermie modérée** pourrait inhiber la prolifération et la migration des cellules et aider ainsi à prévenir la croissance tumorale secondaire. En utilisant in vitro des lignées cellulaires de glioblastome humain A172, U251, U87 et T98G ils ont testé les effets d'une hypothermie intense de 23°C, modérée de 28°C et légère de 33°C. Des résultats similaires ont été obtenus avec les 4 lignées cellulaires, **indiquant un effet de l'hypothermie modérée.** L'hypothermie a inhibé la prolifération cellulaire et la migration non orientée avec une réduction significative à 33 ° C et un arrêt presque total à 28 ° C. L'arrêt de la prolifération était durable et la migration cellulaire orientée était également réduite à 28 ° C. Une hypothermie modérée a aussi altéré le cycle cellulaire en G2/M, entraînant un arrêt du cycle cellulaire. Enfin, l'hypothermie à 28 ° C a également affecté la morphologie cellulaire en détériorant les membranes cellulaires et en modifiant la forme des cellules. **L'hypothermie modérée peut constituer un traitement adjuvant prometteur pour inhiber le glioblastome.** **Pubmed : 31462642**

Actualité 697

Les lymphocytes T récepteurs de l'antigène chimère anti-HER2 de 3ème génération + blocage de PD1 sont efficaces contre les cellules de glioblastome.

Le but de cette étude chinoise était de déterminer l'efficacité de l'immunothérapie anti-PD1 combinée aux T-CAR anti HER2 dans le traitement du glioblastome malin in vitro. L'efficacité thérapeutique du récepteur de l'antigène chimérique TCAR-TAR2 du facteur de croissance épidermique **HER2** en association ou non avec **le blocage de PD1** a été évalué comme traitement

possible du glioblastome in vitro. Les cellules T-CAR anti-HER2 ont été préparées par transduction de cellules T humaines primaires activées avec des lentivirus exprimant l'anti-HER2. Les cellules T-CAR + ont été observées comme la liaison des cellules T-CAR anti-HER2 au glioblastome HER2 + U251 ainsi que la sécrétion de cytokines induite par les T-CAR. La cytotoxicité des cellules T-CAR anti-HER2 a été évaluée seule ou en combinaison avec un anti PD1 dirigé contre les cellules HER2+/PDL1+ U251. Le nombre de cellules T-CAR+ était suffisamment élevé. Les cellules T-CAR anti-HER2 pouvaient se lier aux cellules U251. Les cellules TCAR anti-HER2 présentaient une cytotoxicité puissante contre les cellules U251 et la présence d'anticorps anti-PD1 améliorait l'efficacité des cellules T-CAR anti-HER2 contre les cellules U251. Ces résultats indiquent que le blocage de PD1 peut augmenter l'activation des cellules T-CAR après leur activation par un antigène de ciblage. Les cellules **T-CAR anti-HER2** de 3ème génération ainsi que le blocage de PD1 ont **un grand potentiel thérapeutique pour le traitement du glioblastome** **Pubmed : 31524276**

Actualité 698

La simvastatine augmente la mort cellulaire induite par le temozolomide en ciblant la fusion des autophagosomes et des lysosomes



Ce sont plusieurs équipes canadiennes qui s'intéressent à la **simvastatine** qui augmenterait l'action du temozolomide qui est très utilisé sur le glioblastome. Le traitement par le temozolomide provoque des lésions de l'ADN qui entraînent **le suicide des cellules tumorales.** Cependant, la chimiorésistance résultant de l'autophagie induite par le

temozolomide réduit considérablement l'effet de cette chimiothérapie alkylante. Les statines sont connues pour diminuer le cholestérol mais sont souvent utilisées par les patients avec divers cancers pour augmenter la survie. L'équipe a étudié la potentialisation de l'apoptose induite par le temozolomide par la simvastatine (Simva) sur des lignées cellulaires de glioblastome humain extraites des patients. L'incubation de cellules avec une combinaison de Simva et de temozolomide a entraîné une augmentation significative du nombre de cellules apoptotiques par rapport aux cellules traitées avec le temozolomide seul. Le traitement par Simva a inhibé le flux d'autophagie induit par le temozolomide en bloquant la formation d'autophago-lysosome. Ces résultats suggèrent que Simva sensibilise les cellules de glioblastome à la mort cellulaire induite par le temozolomide et peut être une **stratégie thérapeutique prometteuse** sur le glioblastome. **Pubmed : 31545550**

Actualité 699

Utilisation de statines, hyperlipidémie et risque de gliome.

Ce sont plusieurs équipes américaines qui pensent démontrer une relation entre les statines, et le risque de gliome. Il a déjà été démontré que les statines ont des effets protecteurs sur d'autres cancers, mais **aucune étude prospective sur l'utilisation de statines et le risque de gliome n'a été menée.** L'étude se base sur des registres de suivi de santé des infirmières et infirmiers. Sur 4430700 années-personnes de suivi, il y avait **483 cas incidents de gliome.** Une association inverse significative entre l'hyperlipidémie et le risque de gliome a été observée. Les chercheurs concluent que le risque de gliome associé à l'utilisation de statines était possible mais que d'autres études sur l'utilisation des statines, l'hyperlipidémie et le risque de gliome sont nécessaires. **Pubmed : 31559554**

Actualité 700

Le romiplostim (Nplate) améliore la thrombocytopénie (baisse des plaquettes) induite par le temozolomide dans le glioblastome



Ce sont plusieurs équipes françaises qui ont étudié le romiplostim, un booster des plaquettes pour en déterminer l'efficacité avec le temozolomide car agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine, évitant la thrombocytopénie induite par le temozolomide. C'était un essai de phase II multicentrique au nom de PLATUM, PLA pour plaquettes. Les patients avec une thrombocytopénie de grade 3 ou 4 ont reçu une injection hebdomadaire en sous-cutané. PLATUM visait à démontrer une amélioration chez les patients thrombocytopéniques traités avec le romiplostim au cours des 6 cycles de chimiothérapie adjuvante. Sur **20 patients inscrits**, âge médian de 61 ans (33-73 ans) **12/20 patients ont pu recevoir les 6 cycles de temozolomide**, ce qui correspond à un taux de réussite de **60%**. Pour les **8 autres**, 4 patients ont cessé de prendre le temozolomide car ils ne répondaient pas au romiplostim, 2 avaient une progression et 2 des événements indésirables sans rapport avec le romiplostim. Le romiplostim, un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine **améliore bien l'exposition à la chimiothérapie** chez les patients atteints de glioblastome et souffrant de thrombocytopénie. **Pubmed : 31586022**

Actualité 701

Association entre l'étendue de la résection et la survie des patients adultes avec gliome de haut grade du tronc cérébral.

C'est Johns Hopkins qui étudie l'efficacité de la chirurgie sur le DIPG dont l'avantage n'a jamais été démontré. L'étude a porté sur **502 patients avec un gliome de haut grade du tronc cérébral**, dont **103 seulement avec chirurgie totale** et sous-totale. L'âge moyen était de **42,4 ans ± 14,1 ans** avec 57,2% d'hommes. **La médiane de survie de la cohorte**