THESAURUS DE LA SOCIETE DE NEURO-ONCOLOGIE BRETONNE

SNOB

1ère réunion le 08 juillet 2005

Dernière mise à jour du 10 octobre 2025

Contact : e.vauleon@rennes.unicancer.fr

ARBRES DECISIONNELS : TUMEURS CEREBRALES

VERSION INITIALE VALIDEE LE 08 JUILLET 2005
VERSION N°15 VALIDEE LE 10 OCTOBRE 2025

MÉDECINS SIGNATAIRES DE LA DERNIERE MISE A JOUR :

Dr BRIENS Aurélien	Radiothérapie	CEM Rennes
Dr DOUCET Ludovic	Oncologie médicale	ICO St Herblain
Dr EL KABBAJ Osman	Radiothérapie	Centre St Yves Vannes
Dr GAUTHIER Tanguy	Imagerie médicale	Saint-Malo
Dr KLEIN Vincent	Oncologie médicale	Centre St Yves Vannes
Dr LE FEUNTEUN Marine	Imagerie médicale	CHU Rennes
Dr LE FUR Emmanuelle	Radidothérapie	CARIO Plérin
Dr MENERET Pierre	Médecine Nucléaire	CEM Rennes
Dr PROTIN Xavier	Oncologie médicale	CHU Brest
Pr RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie	CHU Rennes
Pr SEIZEUR Romuald	Neurochirurgie	CHU Brest
Dr VAULEON Elodie	Oncologie médicale	CEM Rennes

MÉDECINS INVITÉES :

Dr AUTIER Lila	Neuro-chirurgie	ICO St Herblain
Dr BERTHO Marion	Oncologie médicale	CHD Vendée
Dr TOMASZEWSKI Florine	Radiothérapie	ICO St Herblain

RCP

RCP signifie que le dossier du patient doit être discuté de façon multidisciplinaire et qu'il peut l'être dans une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

La liste des **RCP de la Région Bretagne** est disponible sur le site du réseau régional de cancérologie – Oncobretagne (rubrique « Annuaire RCP ») :

www.oncobretagne.fr/annuaire-repertoire/annuaire-des-rcp/

RCPS

RCPS signifie que le dossier du patient doit être discuté dans une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire Spécialisée

2 RCPS existent dans la région Bretagne :

RCPS de Rennes
RCPS de Brest
} *Cf. renseignements pages suivantes*

RCPS Nationales par Web conférence

RCP Adolescents Jeunes Adultes (AJAs) *(RCP Nationale)*
Spécialité : Neurologie
Tumeurs : Médulloblastomes, PNET, tumeurs région pinéale, Tumeurs germinales, tumeurs épendymo plexuelles
Responsable : Dr P. LEBLOND- UNICANCER LYON
le lundi à 15h00
Mail : SecretariatRCPAJA@lyon.unicancer.fr; karen.silva@chu-lyon.fr
tél : 04 78 78 26 16

RCP GLITRAD
Spécialité : Neurologie
Tumeur : Gliome du tronc cérébral
Responsable : Dr F. LAIGLE-DONADEY
4ème mardi du mois à 18h sauf exception
Mails : florence.laigle-donadey@aphp.fr; catherine.carpentier@icm-institute.org

RCP LOC (Lymphomes Oculo-Cérébraux)
Spécialité : Multidisciplinaire (notamment Neurologie - Hématologie - Ophtalmologie - Radiologie
Responsable : Dr C.HOUILLIER
1er et 3ème mardi du mois à 17h
Mail : josiane.valero-ext@aphp.fr; caroline.houillier@aphp.fr; khalil.aneb@aphp.fr
Tél : 01 42 16 06 43 (mardi, jeudi, vendredi)

RCP OMEGA
Spécialité : Neurologie (tumeurs cérébrales rares)
Tumeurs : Méningiomes de grade 2 et 3
Responsable : Dr M. PEYRE
2ème mercredi du mois de 17h30 à 19h00
Mails : fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr; matthieu.peyre@aphp.fr

RCP OncoNeuroTox
Spécialité : Neurologie
1er jeudi du mois (hors vacances scolaires) à 12h00
En visioconférence (lien envoyé 24h avant la RCP)
Mails : dimitri.psimaras@aphp.fr; damien.ricard@m4x.org

RCP POLA - Tumeurs Oligodendriales de haut-Grade
Spécialité : Neurologie
Tumeurs : gliomes diffus de grade 3
Centre de référence clinique de la Pitié-Salpêtrière, Paris
Centre de référence Anatomopathologique de la Timone, Marseille
Responsable : Dr C.DEHAIS
2ème mardi du mois à 17h00
Mails : caroline.dehais@aphp.fr; catherine.carpentier@icm-institute.org
Site internet : https://www.reseau-pola.org/

RCP REG
Spécialité : Neuro-Oncologie
Tumeurs : gliomes diffus de grade 2
Responsable : Dr F.RECH
3ème mardi du mois à 17h
Mails : f.rech@chru-nancy.fr; fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr

RCP TNG (Tumeurs Neurono-Gliales)
Spécialité : Neurologie
Responsable : Dr T. PICART
1er mardi du mois à 17h00
Mails : thiebaud.picart@chu-lyon.fr; fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr

RCP TIM (Tumeurs IntraMédullaires)
Spécialité : Neurologie
Responsable : Dr V.HARLAY
1er vendredi du mois à 14h00
Mails : vincent.harlay@aphm.fr; fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr

RCP Tumeurs de la moëlle *(RCP Nationale)*
Spécialité : Neurologie
1er vendredi du mois à 14h00
Mails : chantal.campello@ap-hm.fr; fabrice.parker@aphp.fr

RÉseau de Neuro-Oncologie CLinico-Pathologique

	Responsables de la RCP	Périodicité de la RCP	Contact
AJAs Médulloblastomes PNET Tumeurs région pinéale Tumeurs germinales Tumeurs épendymo-plexuelles	Dr A. Bonneville-Levard Dr M.P. Sunyach Dr P. Leblond	Hebdomadaire Lundi - 15h	SecretariatRCPAJA@lyon.unicancer.fr karen.silva@chu-lyon.fr
LOC Lymphomes oculo-cérébraux	Dr C. Houillier	Bi-mensuelle 1er et 3ème mardi du mois - 17h	caroline.houillier@aphp.fr josiane.valero-ext@aphp.fr
TNG Tumeurs Neuronogliales	Pr I. Zemmoura Pr J. Pallud	Mensuelle 1er mardi du mois - 17h	ilyess.zemmoura@univ-tours.fr j.pallud@ghu-paris.fr fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr
INNOV RCP Thérapies innovantes en neuro-oncologie	Dr M. Touat Pr E. Tabouret Pr F. Bielle Dr M. Fontanilles	Mensuelle 1er mercredi du mois	mehdi.touat@aphp.fr emeline.tabourat@aphm.fr fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr
TIM Tumeurs intramédullaires	Dr V. Harlay Dr F. Dhermain Pr F. Parker	Mensuelle 1er vendredi du mois – 14h	vincent.harlay@aphm.fr frederic.dhermain@gustaveroussy.fr fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr
POLA Gliomes diffus de grade 3	Dr C. Dehais	Mensuelle 2ème mardi du mois - 17h	caroline.dehais@aphp.fr catherine.carpentier@icm-institute.org
OMEGA Méningiomes de grade 2 et 3	Dr M. Peyre Pr M. Kalamarides	Mensuelle 2ème mercredi du mois - 17h30	matthieu.peyre@aphp.fr fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr
REG Gliomes diffus de grade 2	Dr F. Rech	Mensuelle 3ème mardi du mois - 17h	f.rech@chru-nancy.fr fatima-zahra.makhoukhi@chu-bordeaux.fr
GliTrAd Tumeurs du tronc cérébral	Dr F. Laigle-Donadey	Mensuelle 4ème mardi du mois - 18h	florence.laigle-donadey@aphp.fr catherine.carpentier@icm-institute.org

Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE CERVEAU – RACHIS

RCP du

Médecin demandeur : .....

Lieu d'exercice du médecin demandeur : .....

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom de naissance : ..... Nom utilisé : .....

1er Prénom de naissance..... Sexe ☐ H ☐ F

Date de naissance / / Age : .....

Etablissement de prise en charge : .....

Correspondants du patient **Médecin traitant :** ..... Neurologue : .....

Chirurgien : ..... Autres : .....

☐ Nécessité d'avis chirurgical

ANTÉCÉDENTS (familiaux, personnels, chirurgicaux) ET COMORBIDITÉS

HISTOIRE DE LA MALADIE

Symptômes :

Symptômes rachidiens : ☐ aucun ☐ Douleurs ☐ Troubles sphinctériens ☐ Autres

Tétraparésie : ☐ légère ☐ Modérée ☐ Complète
Paraparésie : ☐ légère ☐ Modérée ☐ Complète
Précisez symptômes rachidiens :

Symptômes cérébraux : ☐ aucun ☐ Crise(s) Convulsive(s) ☐ Céphalées ☐ HTIC ☐ Déficit sensitivo-moteur ☐ Autres
☐ Troubles visuels ☐ Troubles aphasiques ☐ Céphalées ☐ Troubles du comportement ☐ Troubles de la vigilance
Précisez symptômes cérébaux :

SITUATION CLINIQUE ACTUELLE

☐ Patient droitier ☐ Patient gaucher ☐ Ambidextre

Phase de la maladie : ☐ Phase initiale ☐ Rechute - Date : / / **Progression :** ☐ Locale ☐ Régionale ☐ A distance

Echelle de performance Status : 0 1 2 3 4 Date d'observation :

Karnofsky pré-opératoire (%) : ☐ 100 % ☐ 90 % ☐ 80 % ☐ 70 % ☐ 60 % ☐ 50 % ☐ 40 % ☐ 30 % ☐ 20 % ☐ 10 %

Karnosky post-opératoire (%) : ☐ 100 % ☐ 90 % ☐ 80 % ☐ 70 % ☐ 60 % ☐ 50 % ☐ 40 % ☐ 30 % ☐ 20 % ☐ 10 %

Préservation de la fertilité : ☐ Faite/programmée ☐ Non concerné/non adapté ☐ A prévoir Préciser : .....

Score G8 : Dépistage G8 : ☐ Oui ☐ Non ☐ NSP

Evaluation gériatrique : ☐ Oui ☐ Non ☐ Programmée ☐ Ne sait pas

Patient concerné par une PEC Adolescent et Jeune Adulte (AJA – Patient âgé de 15 à 25 ans)

Discussion en RCP en présence d'un pédiatre : ☐ Faite ☐ Programmée ☐ A programmer

Commentaires / Situation clinique actuelle / Bilan d'imagerie :

Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE CERVEAU – RACHIS

TUMEUR

Numéro de la tumeur : **Type :** ☐ Primitif ☐ Secondaire ☐ Inconnu

Siège de la tumeur (code CIM-10) : .....

Commentaires / localisation : .....

Atteinte vertébrale (de ... à ...) : ..... ☐ Etagée ☐ Unique

Latéralité : ☐ Gauche ☐ Droite ☐ Médian ☐ Bilatérale ☐ Non applicable

Bilan d'extension initial :

☐ **Diagnostic radiologique typique** - Date : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_| Commentaires :

Type de prélèvement/Chirurgie : ☐ Biopsie ☐ Exérèse partielle ☐ Exérèse subtotale ☐ Exérèse complète ☐ Exérèse (sans précision) ☐ pas d'histologie

Date du prélèvement : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Type histologie (ADICAP) : .....

Grade I II III IV V VI

Classification RPA (Gliomes) : ☐ Classe III ☐ Classe IV ☐ Classe V ☐ Classe VI

Conclusion du CRO – Commentaires : *(à compléter si document non joint)*

Conclusion du CR ACP – Commentaires histologie : *(à compléter si document non joint)*

Commentaires / Tumeur :

Biologie Moléculaire/génétique : ☐ Disponible ☐ Non demandé ☐ En attente

PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE

Question posée :

Statut du cas présenté : ☐ Discuté ☐Enregistré

Consultation d'oncogénétique : ☐ Faite ☐Programmée ☐A Programmer

Proposition : .....

Complément (Protocole, Molécules,...)..... **Condition :** ☐ ET ☐OU ☐ET/OU ☐PUIS ☐SINON

Description de la proposition de prise en charge :

☐ **Tumeur rare**

☐ **Proposition d'inclusion dans un essai clinique**

☐ **Proposition correspondant à la recommandation / au référentiel de pratique clinique**

Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE
SCHWANNOME

Dossier Communicant de Cancérologie Bretagne

RCP du

Médecin demandeur : .....

Lieu d'exercice du médecin demandeur : .....

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom de naissance : ..... Nom utilisé : .....

1er Prénom de naissance..... Sexe ☐ H ☐ F

Date de naissance / / Age : .....

Etablissement de prise en charge : .....

Correspondants du patient **Médecin traitant :** ..... Neurologue : .....

Chirurgien : ..... Autres : .....

☐ Nécessité d'avis chirurgical

ANTÉCÉDENTS (familiaux, personnels, chirurgicaux) ET COMORBIDITÉS

HISTOIRE DE LA MALADIE

Symptômes :

Symptômes rachidiens : ☐ aucun ☐ Douleurs ☐ Troubles sphinctériens ☐ Autres

Tétraparésie : ☐ légère ☐ Modérée ☐ Complète
Paraparésie : ☐ légère ☐ Modérée ☐ Complète
Précisez symptômes rachidiens :

Symptômes cérébraux : ☐ aucun ☐ Crise(s) Convulsive(s) ☐ Céphalées ☐ HTIC ☐ Déficit sensitivo-moteur ☐ Autres
☐ Troubles visuels ☐ Troubles aphasiques ☐ Céphalées ☐ Troubles du comportement ☐ Troubles de la vigilance
Précisez symptômes cérébaux :

SITUATION CLINIQUE ACTUELLE

☐ Patient droitier ☐ Patient gaucher ☐ Ambidextre

Phase de la maladie : ☐ Phase initiale ☐ Rechute - Date : / / **Progression :** ☐ Locale ☐ Régionale ☐ A distance

Echelle de performance Status : 0 1 2 3 4 Date d'observation :

Karnofsky pré-opératoire (%) : ☐ 100 % ☐ 90 % ☐ 80 % ☐ 70 % ☐ 60 % ☐ 50 % ☐ 40 % ☐ 30 % ☐ 20 % ☐ 10 %

Karnosky post-opératoire (%) : ☐ 100 % ☐ 90 % ☐ 80 % ☐ 70 % ☐ 60 % ☐ 50 % ☐ 40 % ☐ 30 % ☐ 20 % ☐ 10 %

Préservation de la fertilité : ☐ Faite/programmée ☐ Non concerné/non adapté ☐ A prévoir Préciser : .....

Score G8 : Dépistage G8 : ☐ Oui ☐ Non ☐ NSP

Evaluation gériatrique : ☐ Oui ☐ Non ☐ Programmée ☐ Ne sait pas

Patient concerné par une PEC Adolescent et Jeune Adulte (AJA – Patient âgé de 15 à 25 ans)

Discussion en RCP en présence d'un pédiatre : ☐ Faite ☐ Programmée ☐ A programmer

Commentaires / Situation clinique actuelle / Bilan d'imagerie :

Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE
SCHWANNOME

Dossier Communicant Cancérologie Bretagne

TUMEUR

Numéro de la tumeur : **Type :** ☐ Primitif ☐ Secondaire ☐ Inconnu

Siège de la tumeur (code CIM-10) : .....

Commentaires / localisation : .....

Latéralité : ☐ Droite ☐ Gauche ☐ Médian ☐ Bilatérale ☐ Non applicable

Antécédents de neurofibromatose : ☐ Oui ☐ Non ☐ Suspecté

Prise en charge antérieure : ☐ Surveillance radiologique ☐ Irradiation ☐ Chirurgie

Symptômes : ☐ Syndrome vestibulaire ☐ Atteinte du V droite ☐ Atteinte du V gauche ☐ Atteinte du VII ☐ Autres

Bilan d'extension initial :

Classification de KOOS : ☐ Stade 1 ☐ Stade 2 ☐ Stade 3 ☐ Stade 4

Audiogramme : / /

Classification de Gardner-Robertson : Grade à droite : ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V
Grade à gauche : ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐ V

☐ **Diagnostic radiologique typique**

Type de prélèvement : ☐ Biopsie ☐ Exérèse partielle ☐ Exérèse subtotale ☐ Exérèse complète ☐ Exérèse (sans précision) ☐ pas d'histologie
Date du prélèvement |__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|

Type histologie (ADICAP) : .....

Grade I II III IV V VI

Conclusion du CRO – Commentaires : *(à compléter si document non joint)*

Conclusion du CR ACP – Commentaires histologie : *(à compléter si document non joint)*

Biologie Moléculaire/génétique :

Commentaires / Tumeur :

PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE

Question posée :

Statut du cas présenté : ☐ Discuté ☐Enregistré

Consultation d'oncogénétique : ☐ Faite ☐Programmée ☐A Programmer

Proposition : .....

Complément (Protocole, Molécules,...)..... **Condition :** ☐ ET ☐OU ☐ET/OU ☐PUIS ☐SINON

Description de la proposition de prise en charge :

☐ **Tumeur rare**

☐ **Proposition d'inclusion dans un essai clinique**

☐ **Proposition correspondant à la recommandation / au référentiel de pratique clinique**

Le sigle :

 ou 

signifie qu'il existe des précisions techniques sur la conduite à tenir proposée

è voir l'annexe correspondante

Le sigle :

 ou 

signifie qu'il existe un essai clinique dans cette situation

è voir l'étude correspondante

I TUMEURS DU TISSU NEUROEPITHELIAL

A - GLIOMES

A.1 Aspect IRM très évocateur d'une tumeur gliale de grade 1
A.2 Astrocytome pilocytique (hors gliome des voies optiques)
A.3 Gliome des voies optiques
A.4 Aspect IRM très évocateur d'une tumeur gliale de grade 2
A.5 Aspect IRM très évocateur d'une tumeur gliale de haut grade
A.6 a Gliome de grade 2 récidivant
A.6 b Gliome de grade 2 récidivant
A.7 a Gliome de grade 3 récidivant
A.7 b Gliome de grade 3 récidivant
A.8 Glioblastome
A.9 Glioblastome histologique ou après diagnostic intégré
A.10 Récidive glioblastome
A.11 Xanthoastrocytome pléomorphe
A.12 Xanthoastrocytome pléomorphe récidivant

N - TUMEURS EPENDYMAIRES

N.1 Ependymome supratentoriel de l'adulte
N.2 Ependymome infratentoriel de l'adulte
N.3 Ependymome récidivant non opérable

D - TUMEURS DES PLEXUS CHOROIDES

D Tumeur des plexus choroïdes

G - TUMEURS NEURONALES ET MIXTES GLIONEURONALES

G Tumeur neuronale

P - TUMEURS DU PARENCHYME PINEAL

P.1 Tumeur de la région pinéale de l'adulte
P.2 Tumeur du parenchyme pinéal de l'adulte

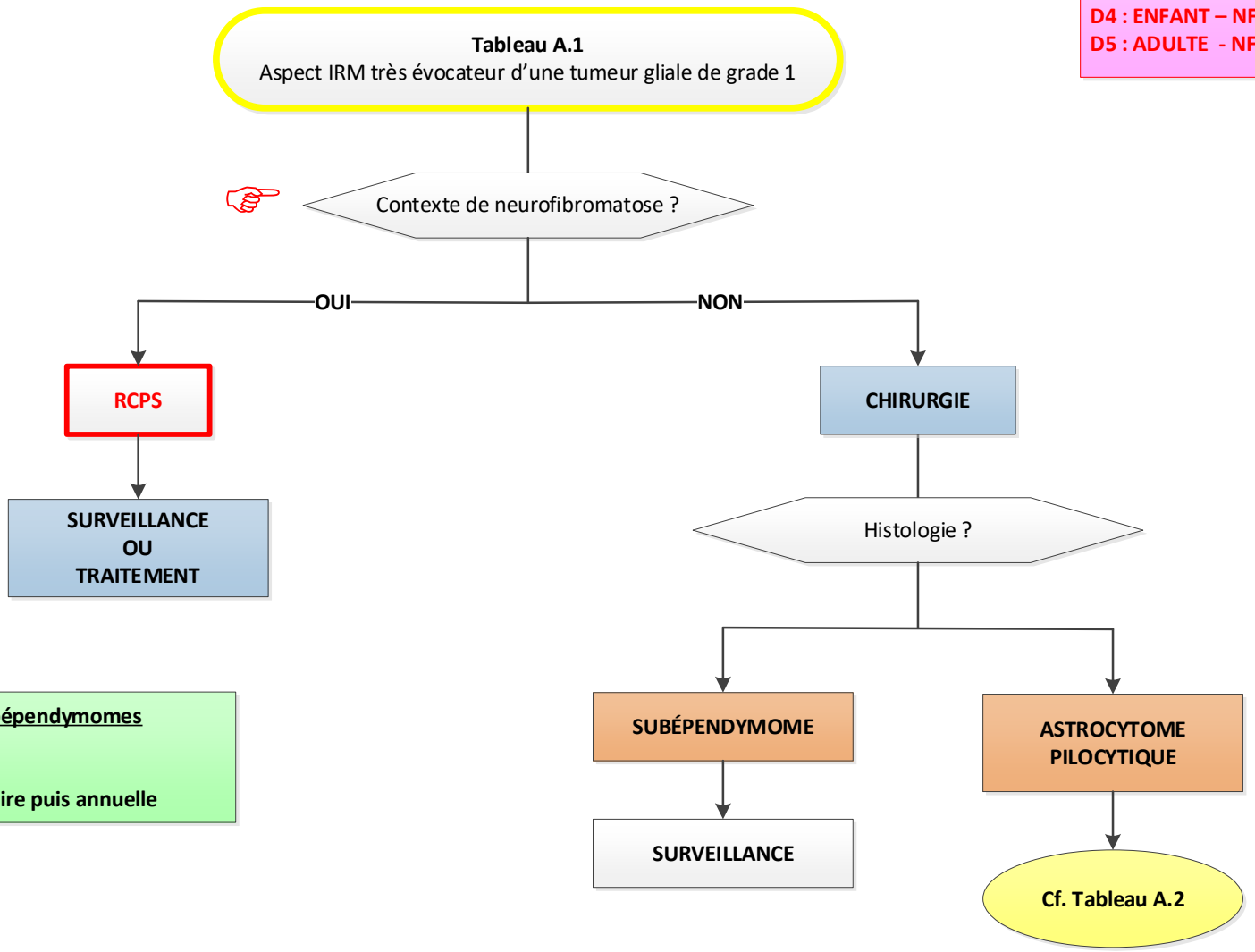
C - TUMEURS DU TRONC CEREBRAL

C.1 Tumeur du tronc cérébral
C.2 Tumeur évolutive du tronc cérébral (hors neurofibromatose)

E - TUMEURS EMBRYONNAIRES

E.1 Tumeur du cervelet
E.2 Médulloblastome non métastatique de l'adulte
E.3 Médulloblastome récidivant non opérable après radio-chimiothérapie
E.4 Médulloblastome métastatique

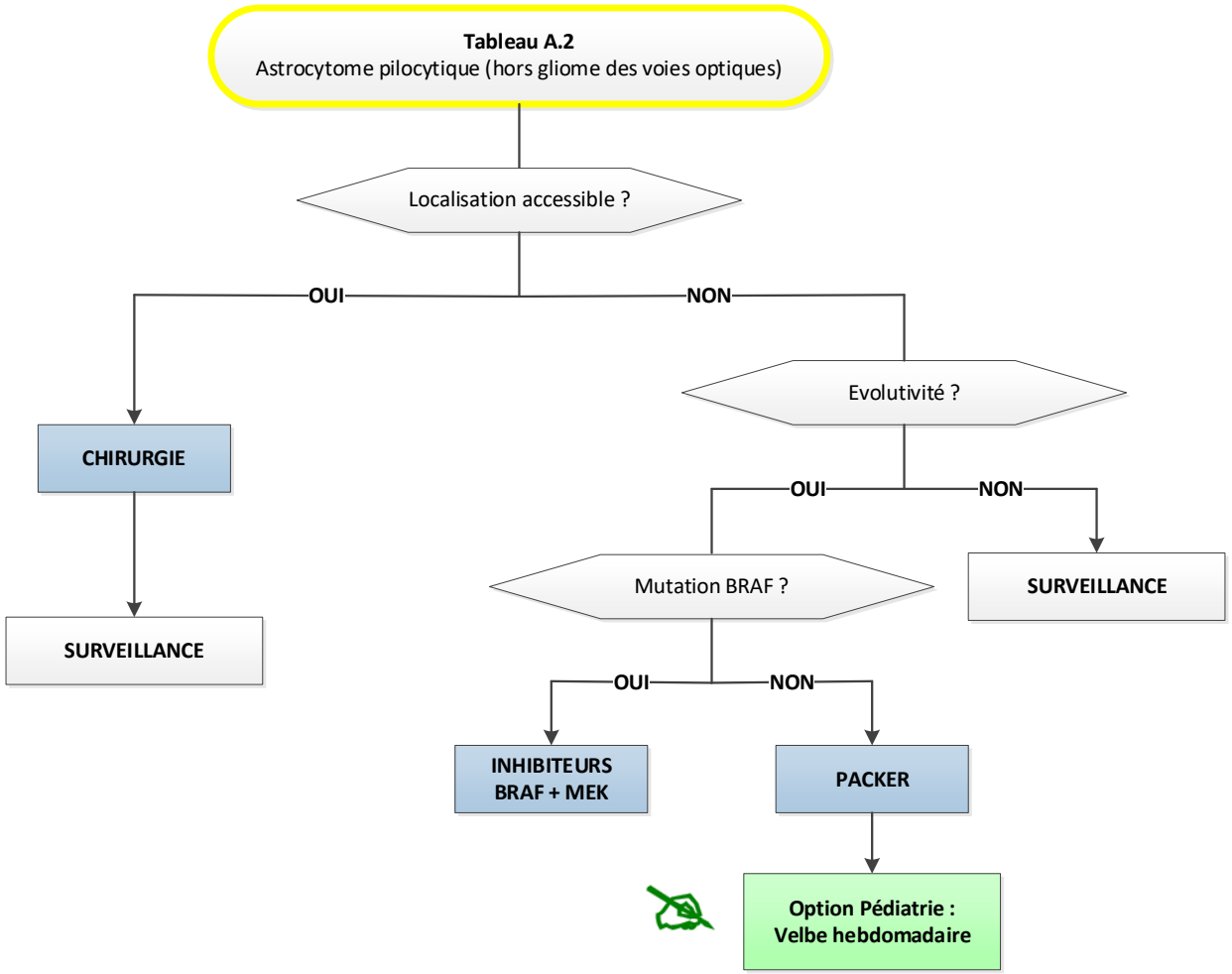
Annexes
D3 : NF1
D4 : ENFANT – NF1
D5 : ADULTE - NF1



Surveillance des subépendymomes

- Examen clinique annuel
- IRM cérébrale post-opératoire puis annuelle

Tableau A.2
Astrocytome pilocytique (hors gliome des voies optiques)



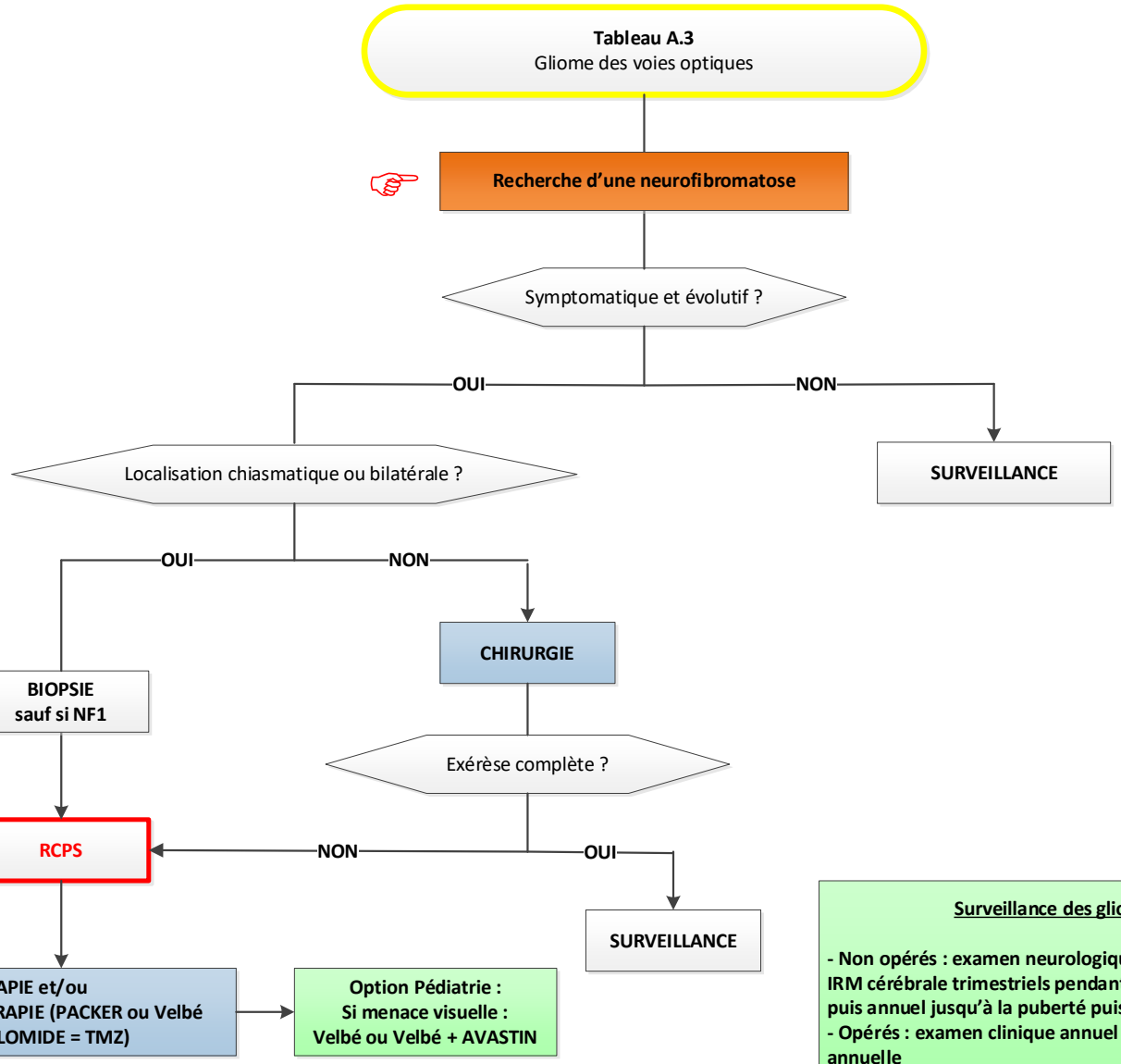
Hémangioblastome VHL

ne nécessitant pas de chirurgie immédiate : demande d'accès compassionnel au BELZUTIFAN (comme l'essai LITESPARK-004) au laboratoire MSD

Surveillance des astrocytomes pilocytiques

- Après exérèse complète : examen clinique annuel + IRM cérébrale post-opératoire
- Après exérèse incomplète : examen clinique annuel + IRM cérébrale post-opératoire puis annuelle
- En l'absence de chirurgie : examen clinique annuel + IRM cérébrale annuelle

Tableau A.3
Gliome des voies optiques

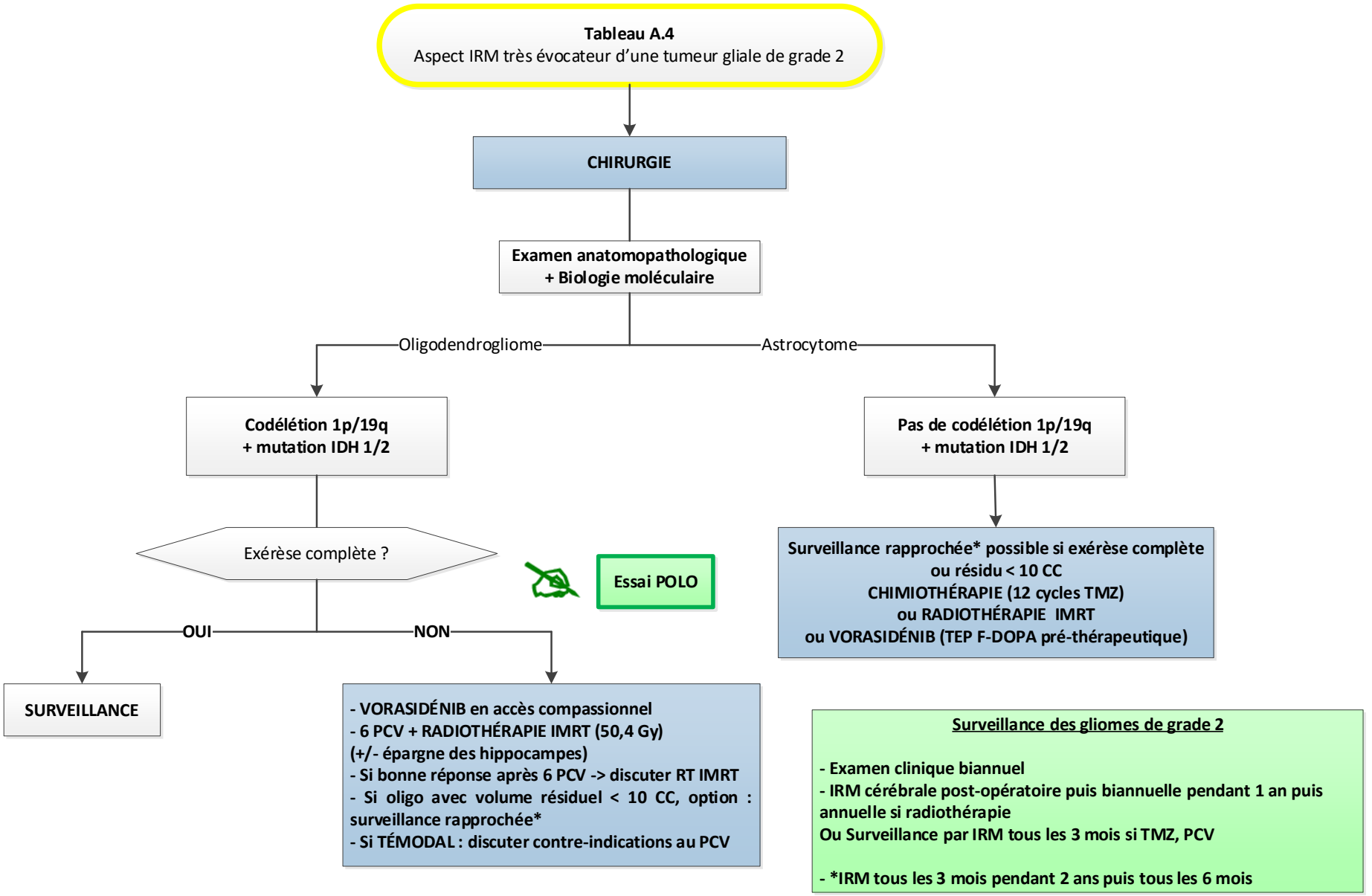


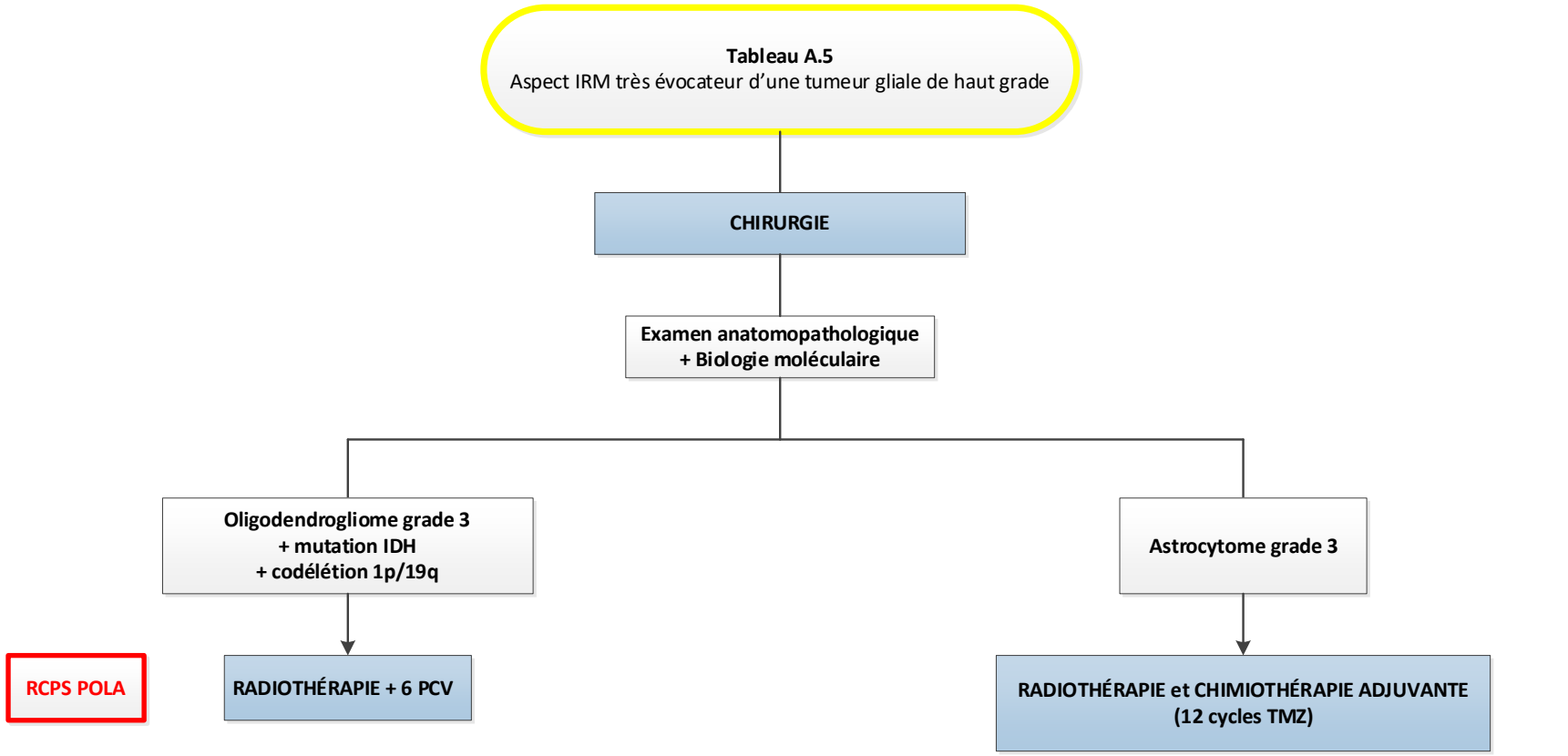
Annexes
D3 : NF1
D5 : ADULTE - NF1

Surveillance des gliomes des voies optiques

- Non opérés : examen neurologique + ophtalmologique + endocrinien + IRM cérébrale trimestriels pendant 6 mois puis biannuel pendant 1 an puis annuel jusqu'à la puberté puis clinique annuel
- Opérés : examen clinique annuel + IRM cérébrale post-opératoire puis annuelle

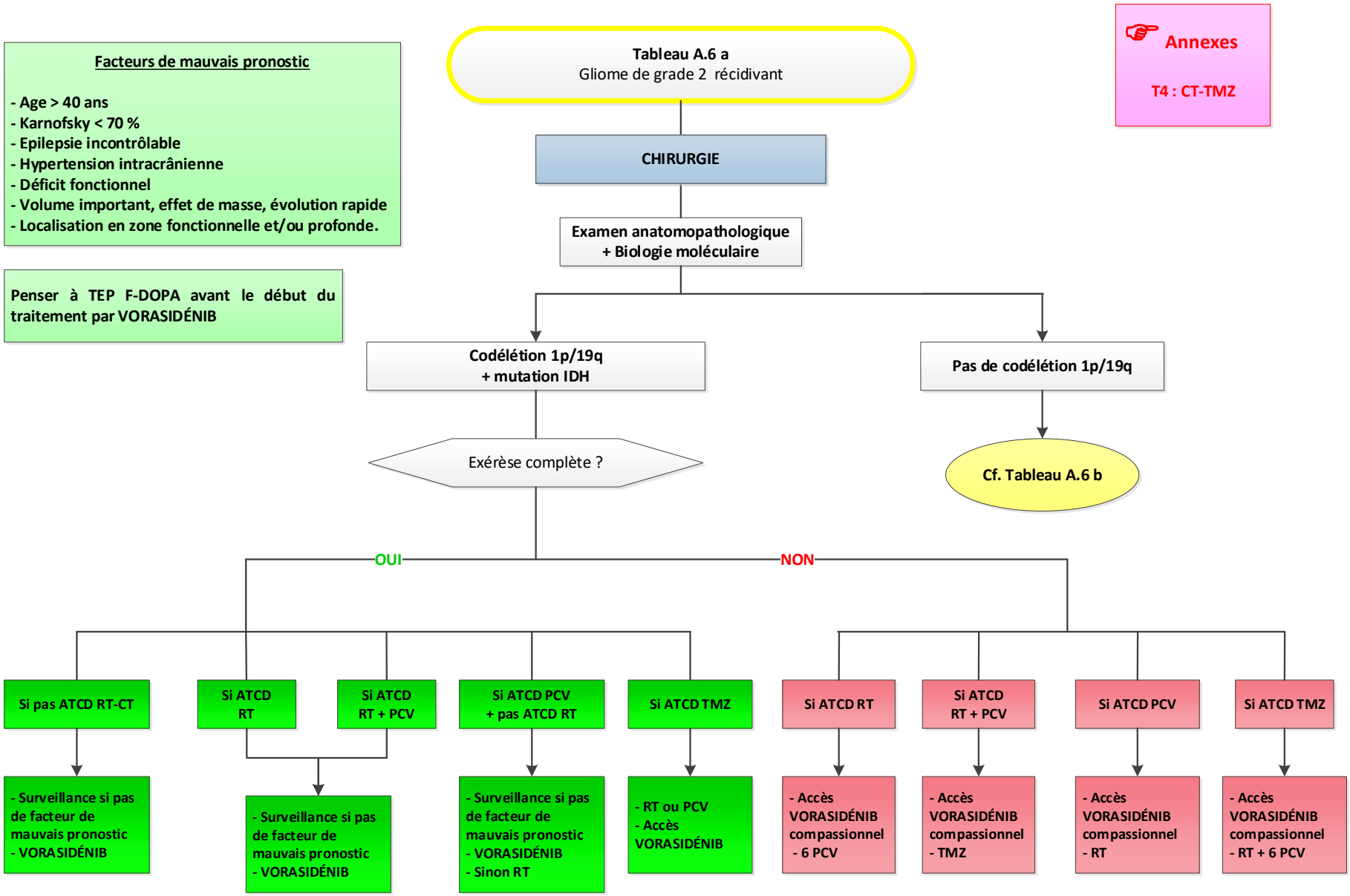
Tableau A.4
Aspect IRM très évocateur d'une tumeur gliale de grade 2





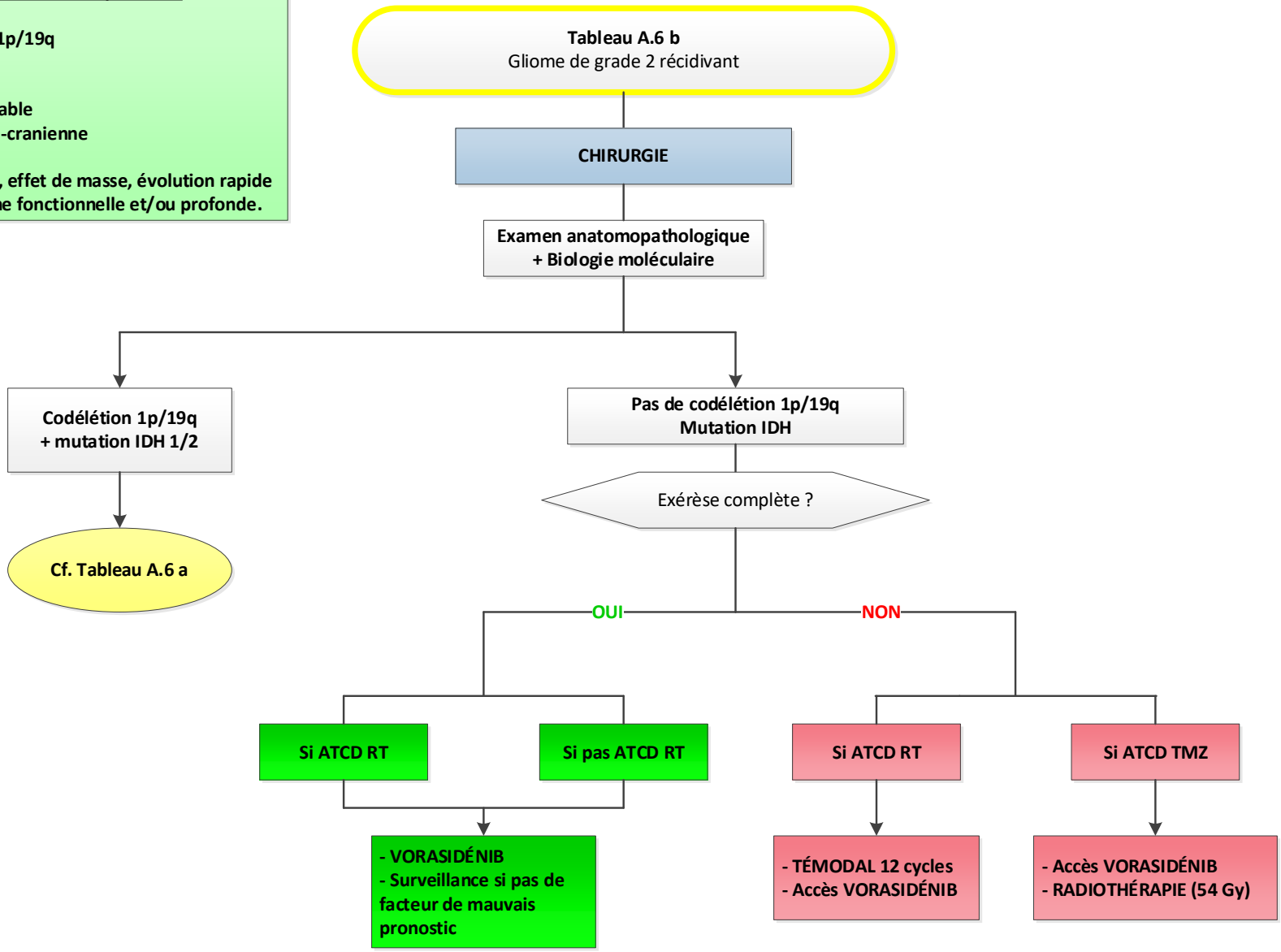
Surveillance des gliomes de grade 2 & 3

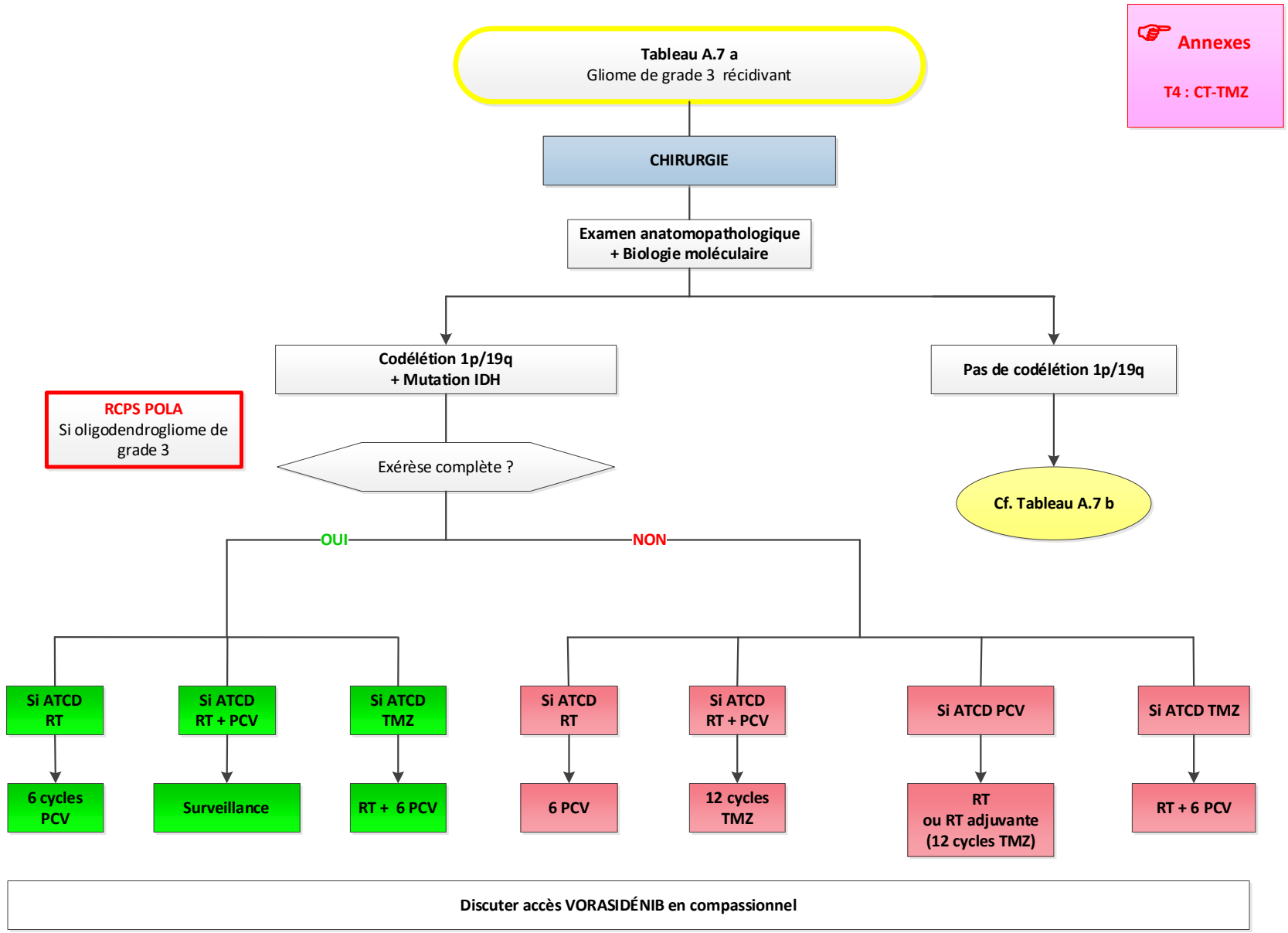
- Examen clinique biannuel
- IRM cérébrale post-opératoire puis biannuelle
ou Surveillance par IRM tous les 3 mois si TMZ, PCV

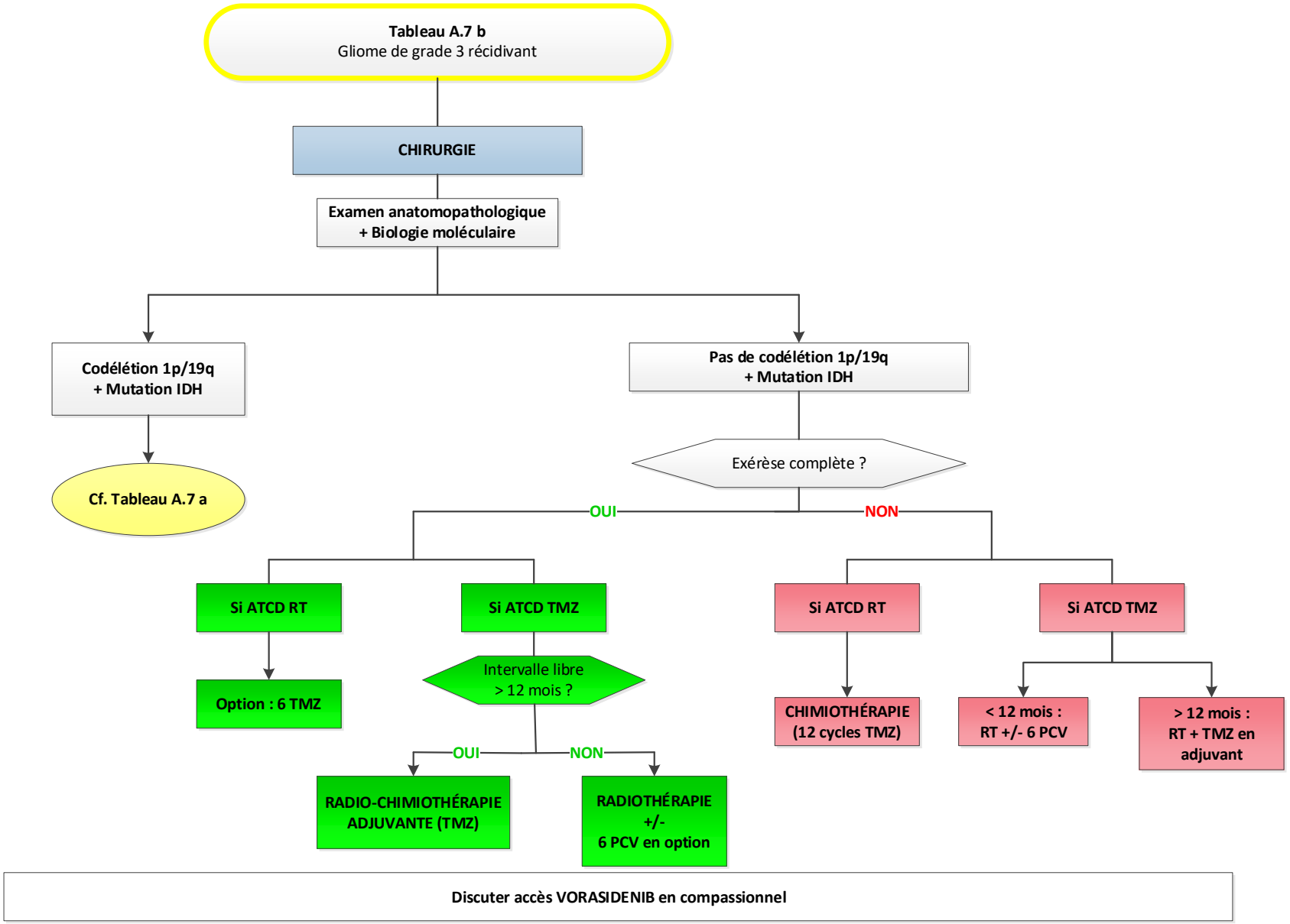

Facteurs de mauvais pronostic
- Age > 40 ans
- Karnofsky < 70 %
- Epilepsie incontrôlable
- Hypertension intracrânienne
- Déficit fonctionnel
- Volume important, effet de masse, évolution rapide
- Localisation en zone fonctionnelle et/ou profonde.
Penser à TEP F-DOPA avant le début du traitement par VORASIDÉNIB
Tableau A.6 a
Gliome de grade 2 récidivant
Annexes
T4 : CT-TMZ
CHIRURGIE
Examen anatomopathologique + Biologie moléculaire
Codélétion 1p/19q + mutation IDH
Pas de codélétion 1p/19q
Exérèse complète ?
Cf. Tableau A.6 b
OUI
NON
Si pas ATCD RT-CT
Si ATCD RT
Si ATCD RT + PCV
Si ATCD PCV + pas ATCD RT
Si ATCD TMZ
Si ATCD RT
Si ATCD RT + PCV
Si ATCD PCV
Si ATCD TMZ
- Surveillance si pas de facteur de mauvais pronostic - VORASIDÉNIB
- Surveillance si pas de facteur de mauvais pronostic - VORASIDÉNIB
- Surveillance si pas de facteur de mauvais pronostic - VORASIDÉNIB - Sinon RT
- RT ou PCV - Accès VORASIDÉNIB
- Accès VORASIDÉNIB compassionnel - 6 PCV
- Accès VORASIDÉNIB compassionnel - TMZ
- Accès VORASIDÉNIB compassionnel - RT
- Accès VORASIDÉNIB compassionnel - RT + 6 PCV

Facteurs de mauvais pronostic

- Pas de codélétion 1p/19q
- Age > 40 ans
- Karnofsky < 70 %
- Epilepsie incontrolable
- Hypertension intra-cranienne
- Déficit fonctionnel
- Volume important, effet de masse, évolution rapide
- Localisation en zone fonctionnelle et/ou profonde.




Tableau A.7 a
Gliome de grade 3 récidivant
Annexes
T4 : CT-TMZ
CHIRURGIE
Examen anatomopathologique
+ Biologie moléculaire
Codélétion 1p/19q
+ Mutation IDH
Pas de codélétion 1p/19q
RCPS POLA
Si oligodendrogliome de grade 3
Exérèse complète ?
Cf. Tableau A.7 b
OUI
NON
Si ATCD RT
Si ATCD RT + PCV
Si ATCD TMZ
Si ATCD RT
Si ATCD RT + PCV
Si ATCD PCV
Si ATCD TMZ
6 cycles PCV
Surveillance
RT + 6 PCV
6 PCV
12 cycles TMZ
RT
ou RT adjuvante
(12 cycles TMZ)
RT + 6 PCV
Discuter accès VORASIDÉNIB en compassionnel


Tableau A.7 b
Gliome de grade 3 récidivant
CHIRURGIE
Examen anatomopathologique
+ Biologie moléculaire
Codélétion 1p/19q
+ Mutation IDH
Cf. Tableau A.7 a
Pas de codélétion 1p/19q
+ Mutation IDH
Exérèse complète ?
OUI
NON
Si ATCD RT
Option : 6 TMZ
Si ATCD TMZ
Intervalle libre
> 12 mois ?
OUI
NON
RADIO-CHIMIOTHÉRAPIE
ADJUVANTE (TMZ)
RADIOTHÉRAPIE
+/-
6 PCV en option
Si ATCD RT
CHIMIOTHÉRAPIE
(12 cycles TMZ)
Si ATCD TMZ
< 12 mois :
RT +/- 6 PCV
> 12 mois :
RT + TMZ en
adjuvant
Discuter accès VORASIDENIB en compassionnel

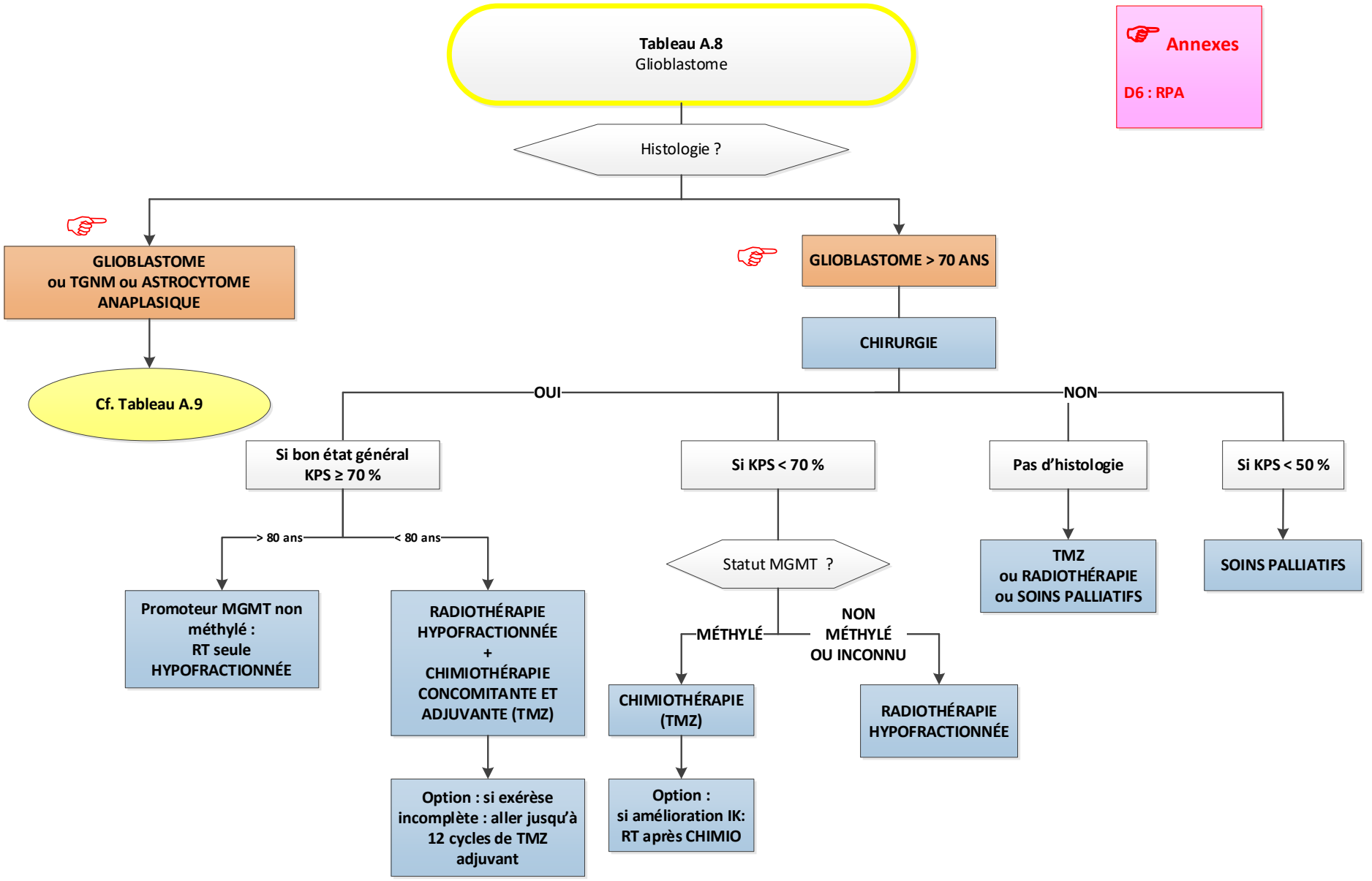
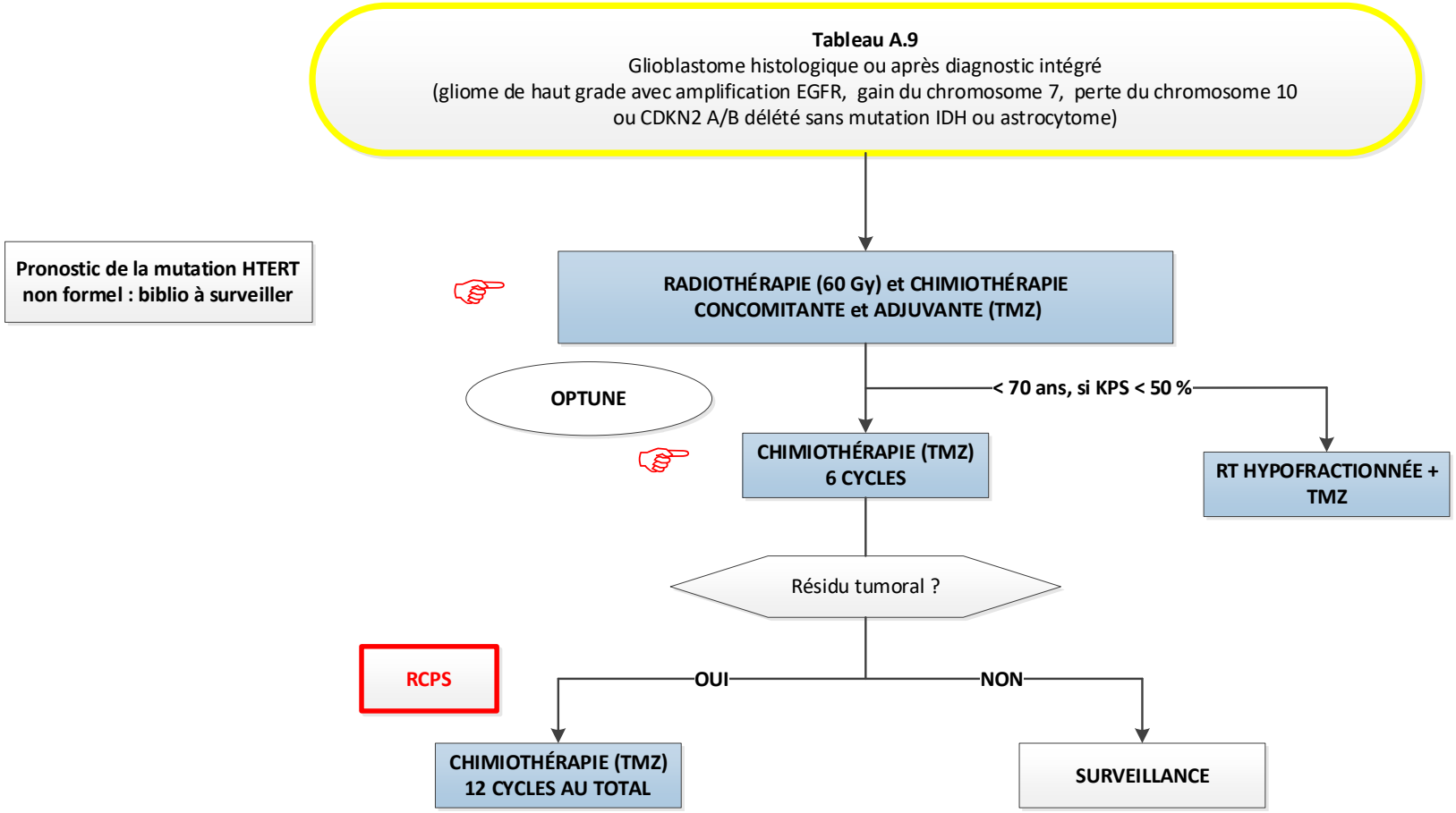

Tableau A.8
Glioblastome
Annexes
D6 : RPA
Histologie ?
GLIOBLASTOME ou TGNM ou ASTROCYTOME ANAPLASIQUE
Cf. Tableau A.9
GLIOBLASTOME > 70 ANS
CHIRURGIE
OUI
NON
Si bon état général KPS ≥ 70 %
Si KPS < 70 %
Pas d'histologie
Si KPS < 50 %
> 80 ans
< 80 ans
Promoteur MGMT non méthylé : RT seule HYPOFRACTIONNÉE
RADIOTHÉRAPIE HYPOFRACTIONNÉE + CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE ET ADJUVANTE (TMZ)
Option : si exérèse incomplète : aller jusqu'à 12 cycles de TMZ adjuvant
Statut MGMT ?
MÉTHYLÉ
NON MÉTHYLÉ OU INCONNU
CHIMIOTHÉRAPIE (TMZ)
Option : si amélioration IK: RT après CHIMIO
RADIOTHÉRAPIE HYPOFRACTIONNÉE
TMZ ou RADIOTHÉRAPIE ou SOINS PALLIATIFS
SOINS PALLIATIFS

Tableau A.9
Glioblastome histologique ou après diagnostic intégré
(gliome de haut grade avec amplification EGFR, gain du chromosome 7, perte du chromosome 10 ou CDKN2 A/B délété sans mutation IDH ou astrocytome)



Annexes
T5 : RTCT-TMZ
D6 : RPA

Surveillance des glioblastomes

- Examen clinique trimestriel
- IRM cérébrale post-opératoire puis trimestrielle

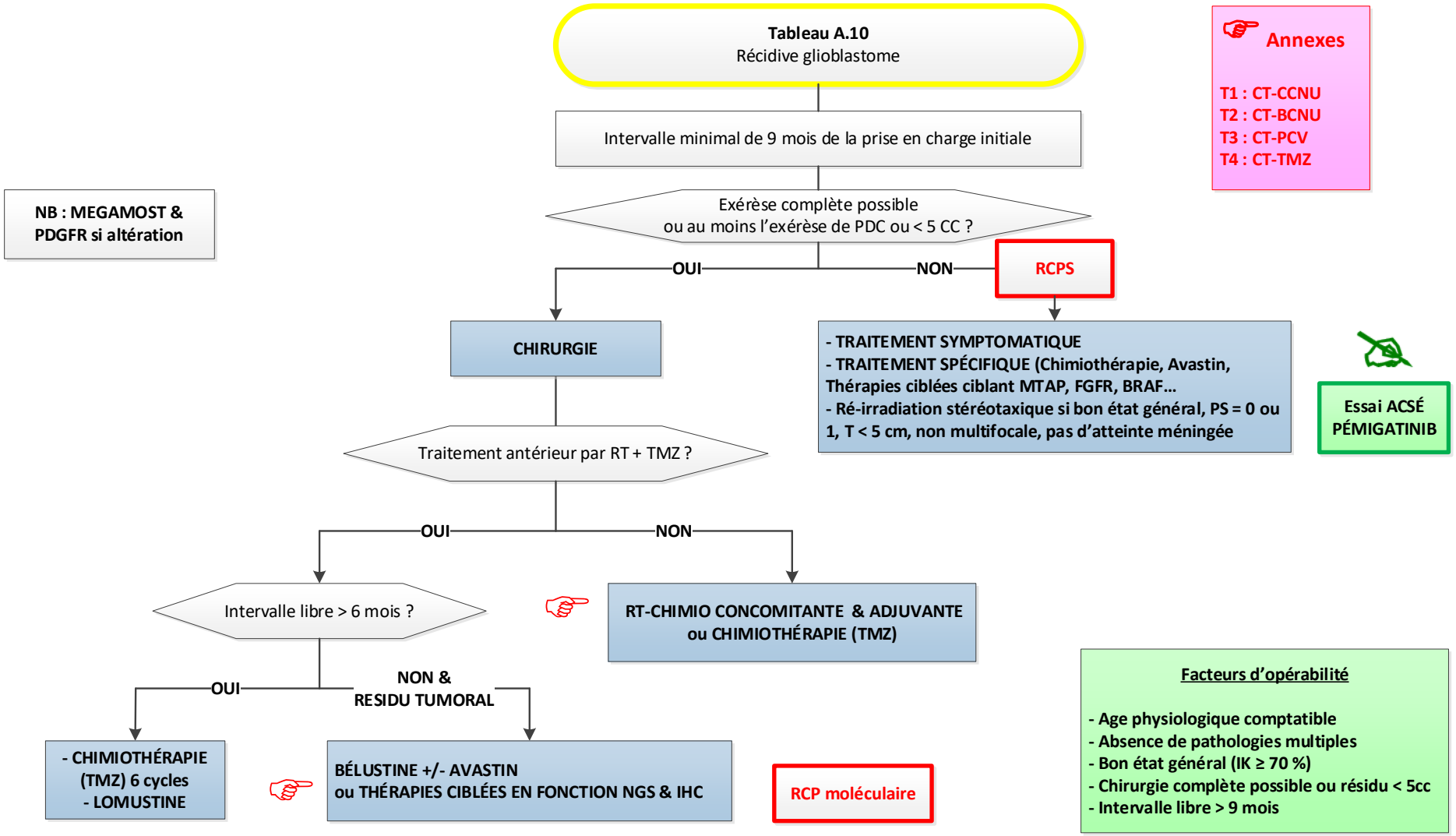
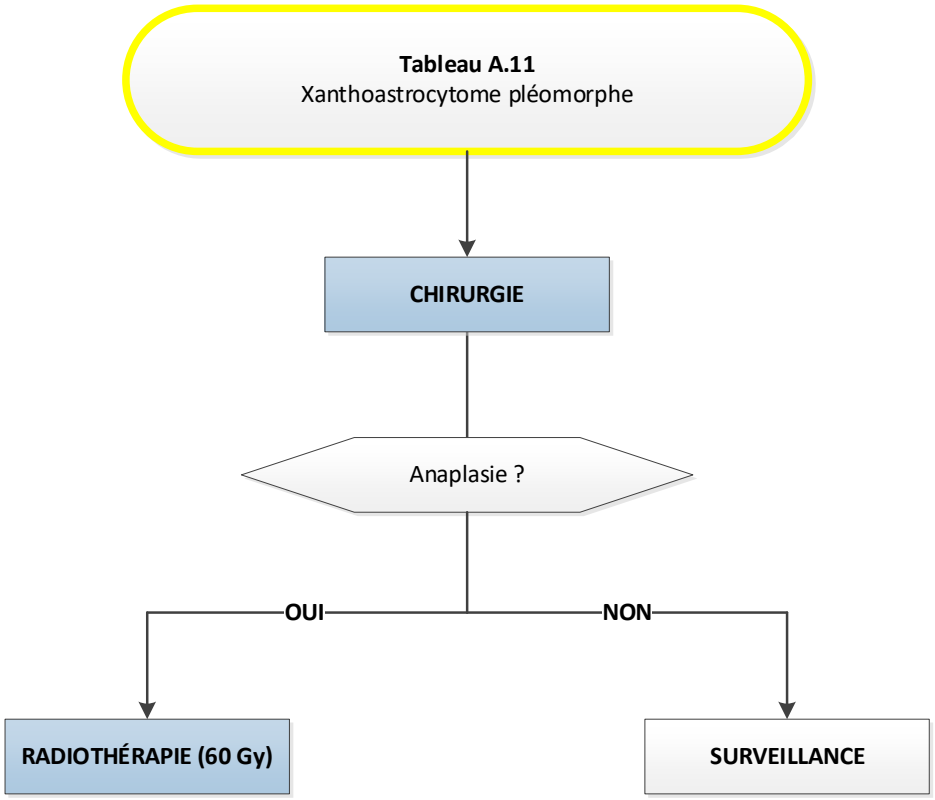

Tableau A.10
Récidive glioblastome
Intervalle minimal de 9 mois de la prise en charge initiale
Exérèse complète possible
ou au moins l'exérèse de PDC ou < 5 CC ?
OUI
NON
RCPS
CHIRURGIE
- TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE
- TRAITEMENT SPÉCIFIQUE (Chimiothérapie, Avastin, Thérapies ciblées ciblant MTAP, FGFR, BRAF…
- Ré-irradiation stéréotaxique si bon état général, PS = 0 ou 1, T < 5 cm, non multifocale, pas d'atteinte méningée
Traitement antérieur par RT + TMZ ?
OUI
NON
Intervalle libre > 6 mois ?
RT-CHIMIO CONCOMITANTE & ADJUVANTE
ou CHIMIOTHÉRAPIE (TMZ)
OUI
NON &
RESIDU TUMORAL
- CHIMIOTHÉRAPIE (TMZ) 6 cycles
- LOMUSTINE
BÉLUSTINE +/- AVASTIN
ou THÉRAPIES CIBLÉES EN FONCTION NGS & IHC
RCP moléculaire
NB : MEGAMOST & PDGFR si altération
Annexes
T1 : CT-CCNU
T2 : CT-BCNU
T3 : CT-PCV
T4 : CT-TMZ
Essai ACSÉ PÉMIGATINIB
Facteurs d'opérabilité
- Age physiologique comptatible
- Absence de pathologies multiples
- Bon état général (IK ≥ 70 %)
- Chirurgie complète possible ou résidu < 5cc
- Intervalle libre > 9 mois

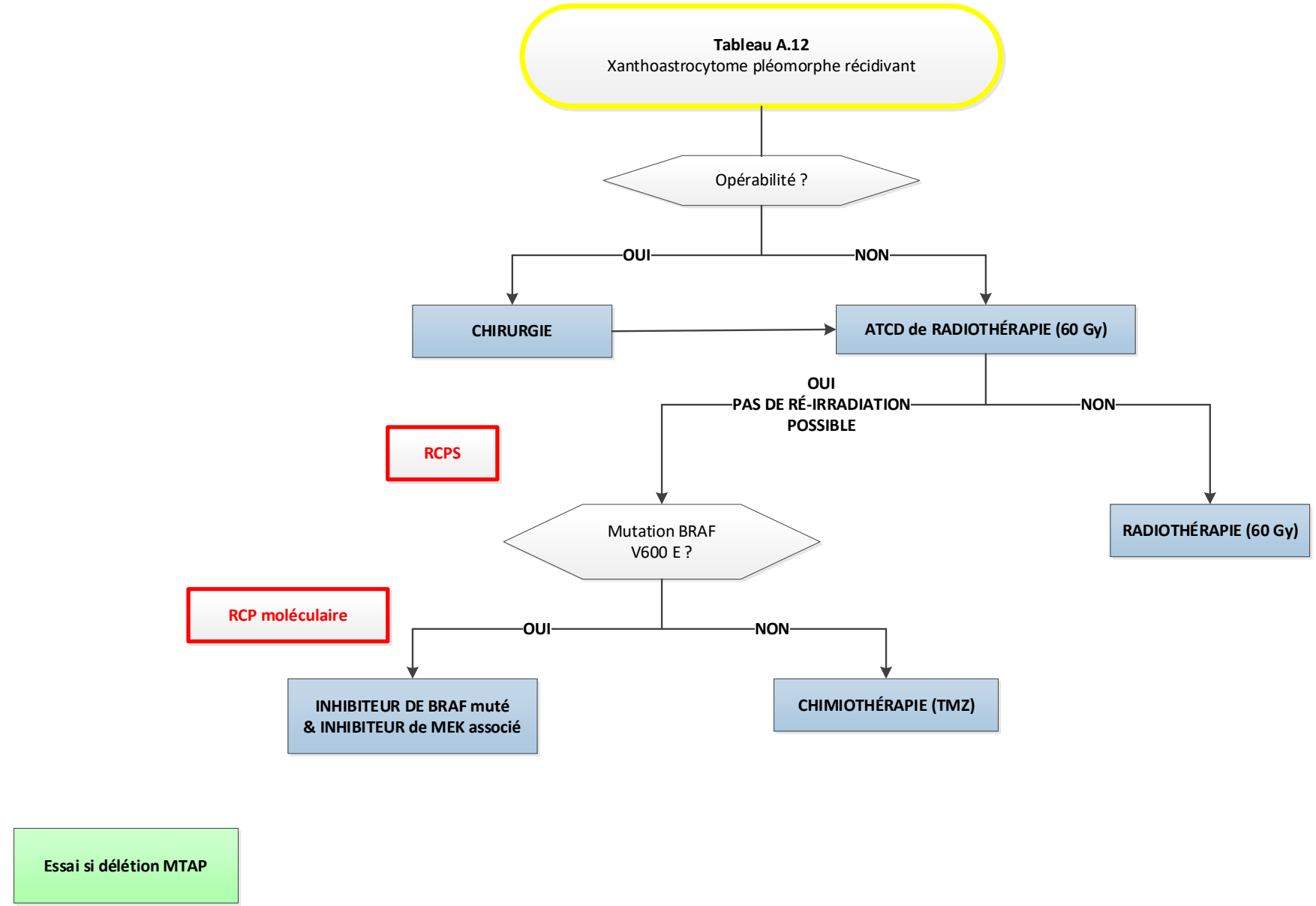
Tableau A.11
Xanthoastrocytome pléomorphe



Surveillance des xanthoastrocytomes pléomorphes

- **Examen clinique annuel**
- **IRM post-opératoire puis annuelle**

Recherche d'anomalie biologie moléculaire BRAF, MTAP, FGFR… pour thérapies ciblées


Tableau A.12
Xanthoastrocytome pléomorphe récidivant
Opérabilité ?
OUI
NON
CHIRURGIE
ATCD de RADIOTHÉRAPIE (60 Gy)
OUI
PAS DE RÉ-IRRADIATION POSSIBLE
NON
RCPS
Mutation BRAF V600 E ?
RADIOTHÉRAPIE (60 Gy)
RCP moléculaire
OUI
NON
INHIBITEUR DE BRAF muté & INHIBITEUR de MEK associé
CHIMIOTHÉRAPIE (TMZ)
Essai si délétion MTAP

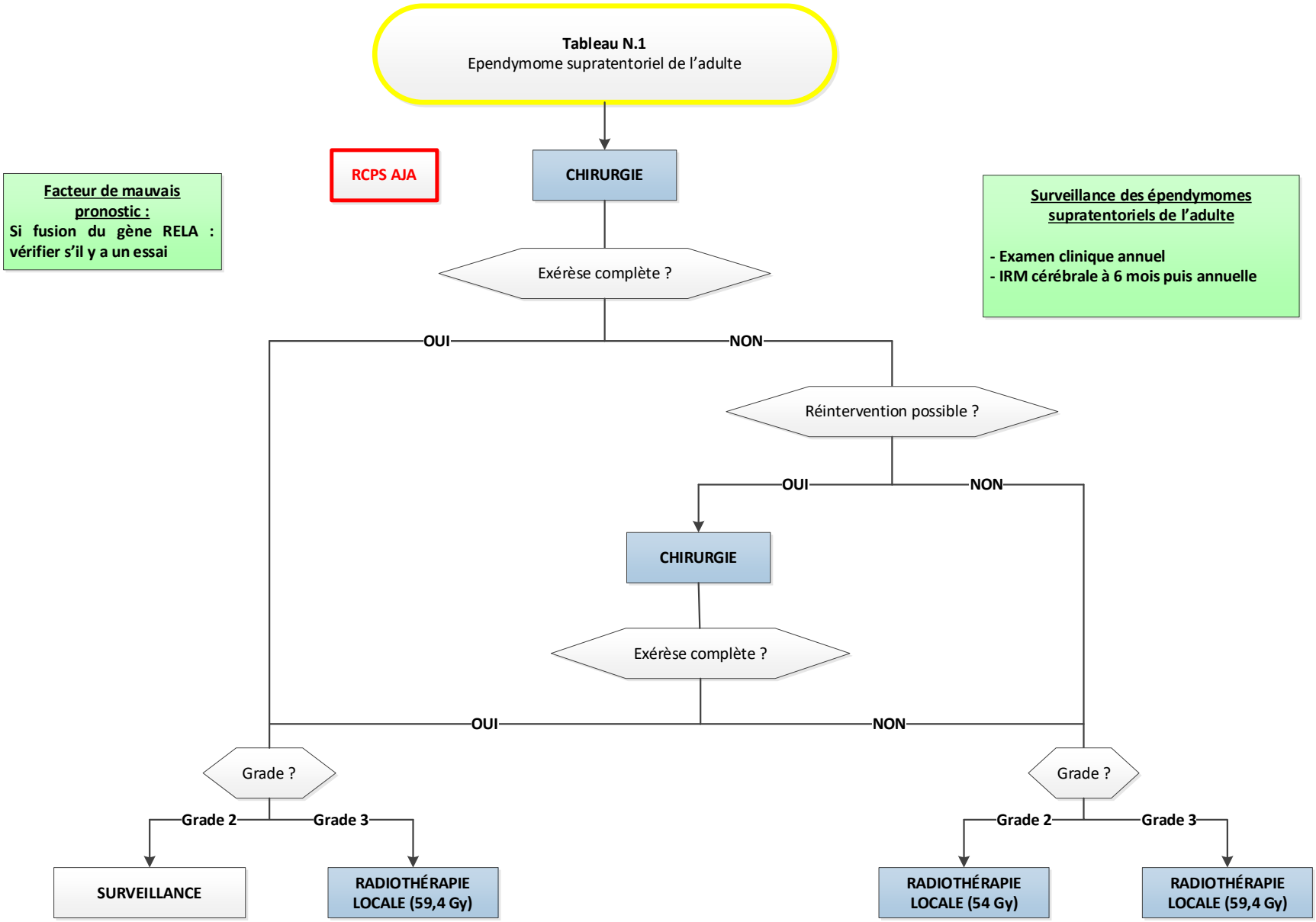
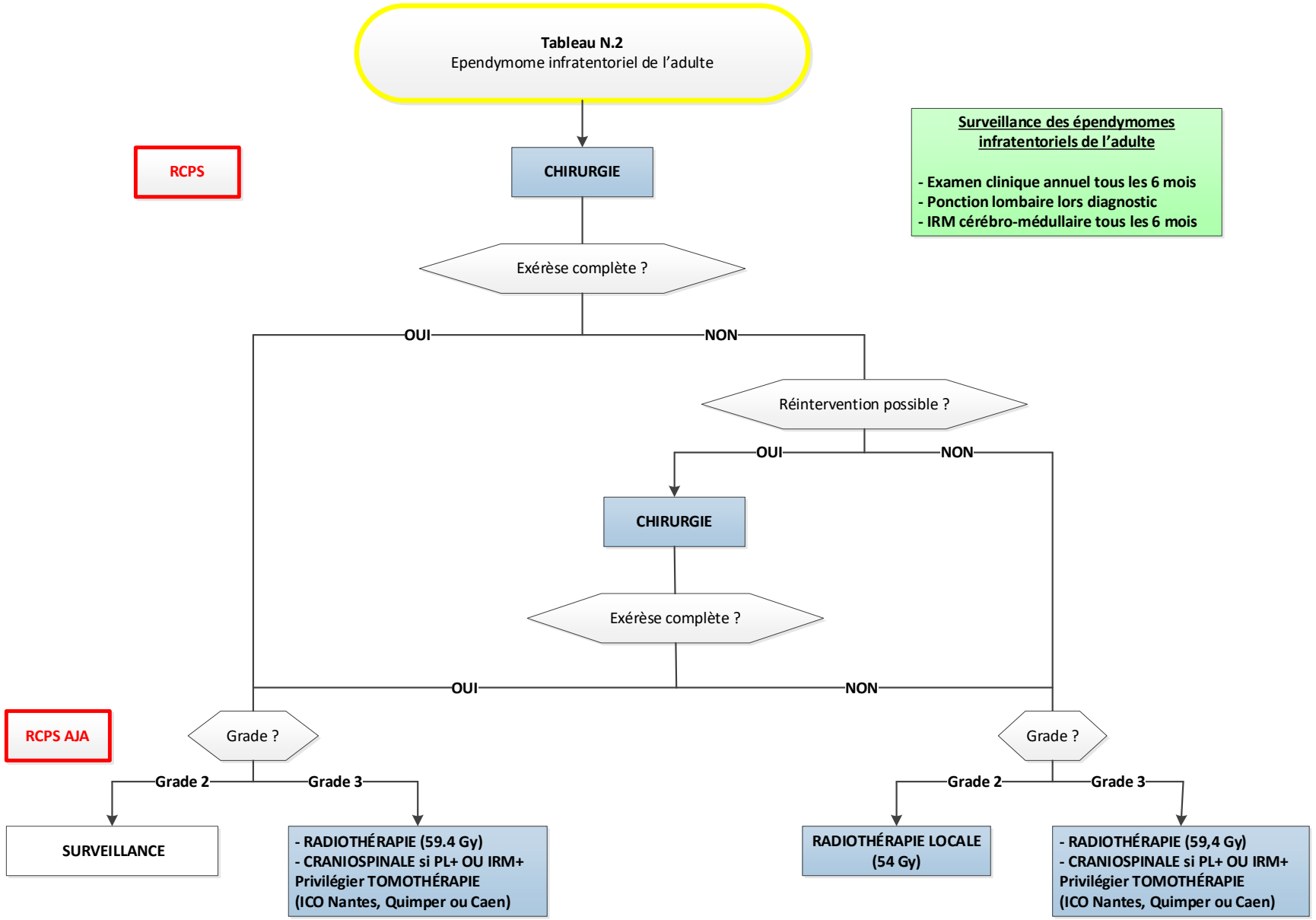
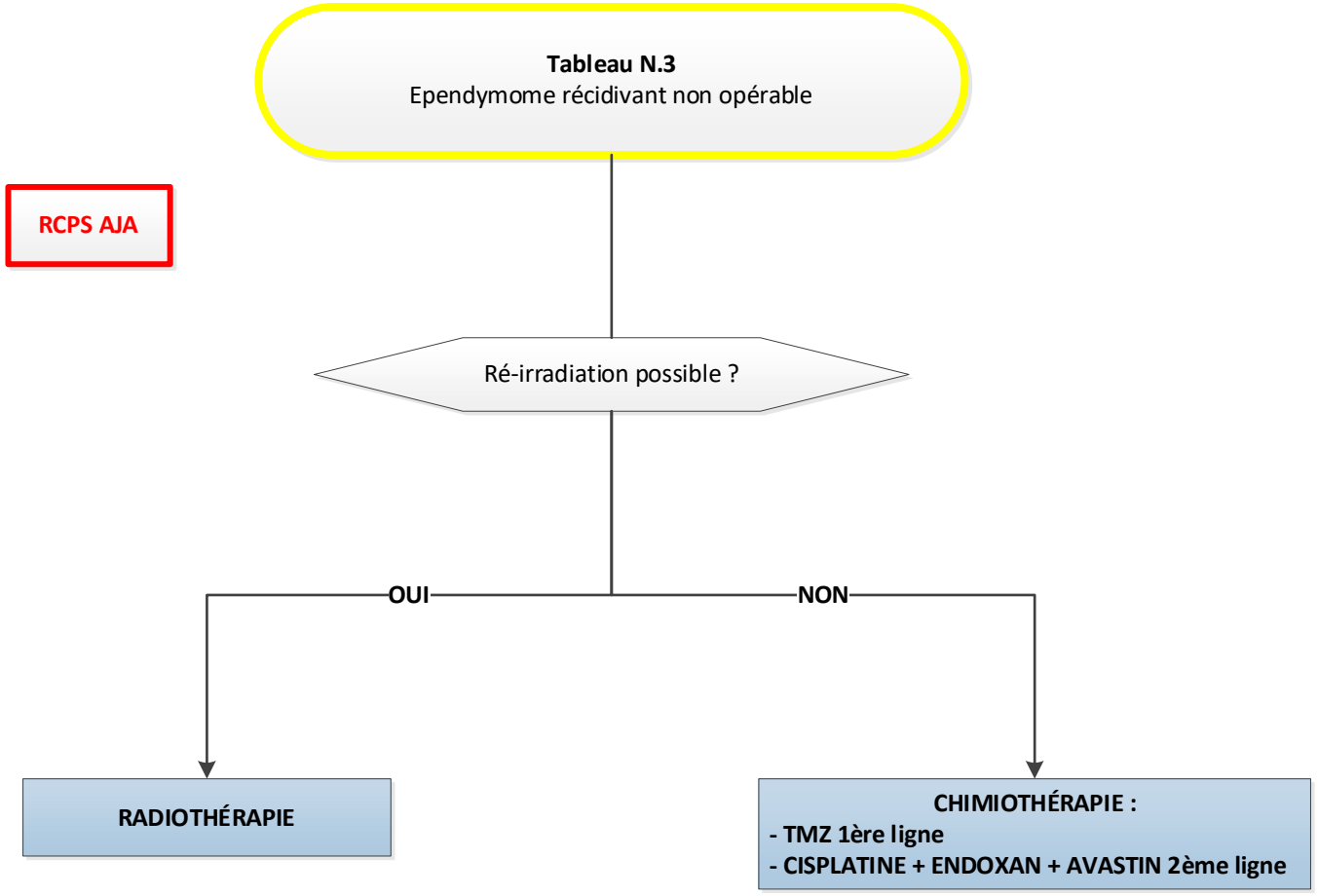

Tableau N.1
Ependymome supratentoriel de l'adulte
RCPS AJA
CHIRURGIE
Facteur de mauvais pronostic :
Si fusion du gène RELA : vérifier s'il y a un essai
Surveillance des épendymomes supratentoriels de l'adulte
- Examen clinique annuel
- IRM cérébrale à 6 mois puis annuelle
Exérèse complète ?
OUI
NON
Réintervention possible ?
OUI
NON
CHIRURGIE
Exérèse complète ?
OUI
NON
Grade ?
Grade 2
Grade 3
SURVEILLANCE
RADIOTHÉRAPIE LOCALE (59,4 Gy)
Grade ?
Grade 2
Grade 3
RADIOTHÉRAPIE LOCALE (54 Gy)
RADIOTHÉRAPIE LOCALE (59,4 Gy)

Tableau N.2
Ependymome infratentoriel de l'adulte



Surveillance des épendymomes infratentoriels de l'adulte

- **Examen clinique annuel tous les 6 mois**
- **Ponction lombaire lors diagnostic**
- **IRM cérébro-médullaire tous les 6 mois**


Tableau N.3
Ependymome récidivant non opérable
RCPS AJA
Ré-irradiation possible ?
OUI
NON
RADIOTHÉRAPIE
CHIMIOTHÉRAPIE :
- TMZ 1ère ligne
- CISPLATINE + ENDOXAN + AVASTIN 2ème ligne

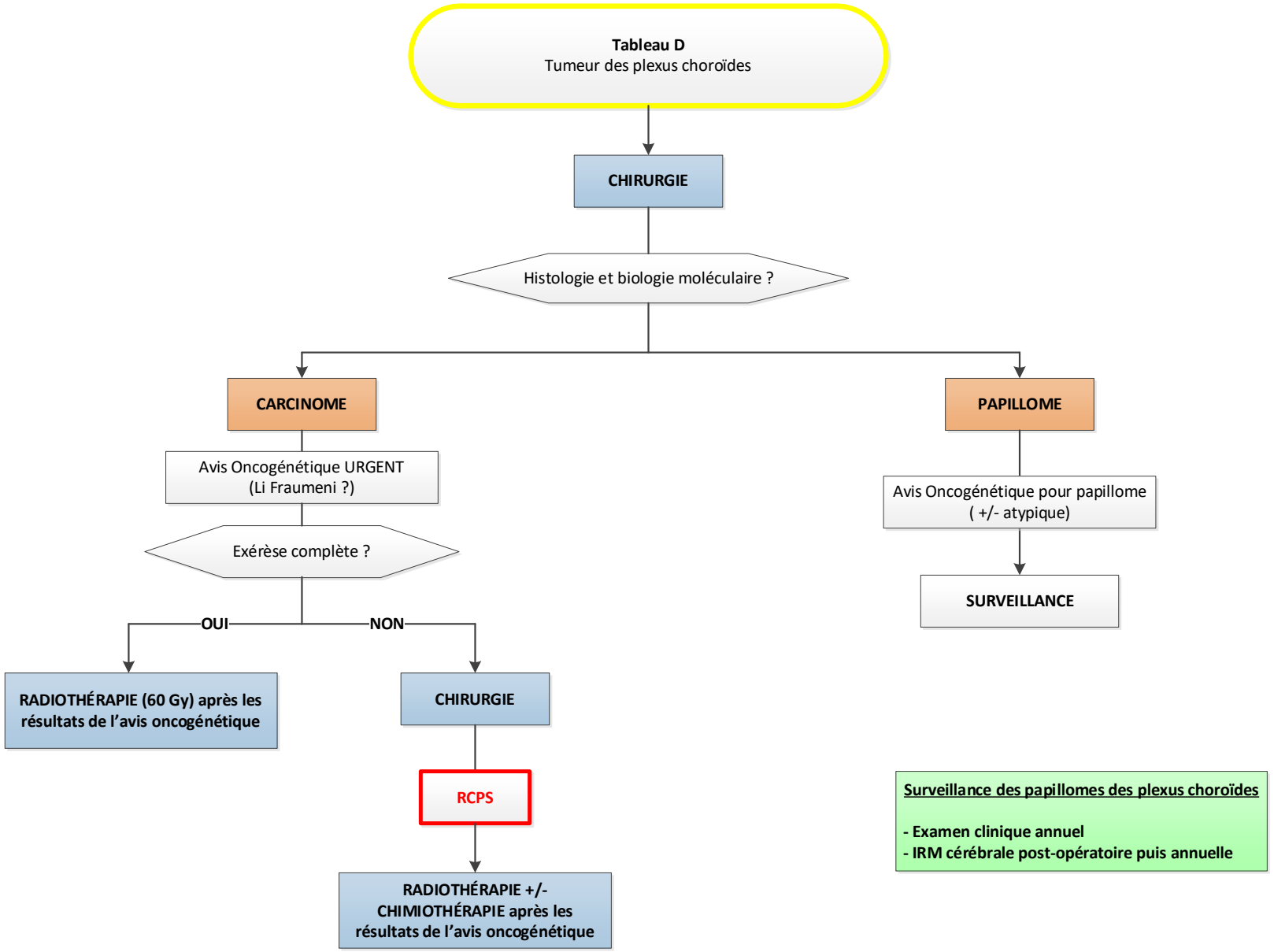

Tableau D
Tumeur des plexus choroïdes
CHIRURGIE
Histologie et biologie moléculaire ?
CARCINOME
PAPILLOME
Avis Oncogénétique URGENT
(Li Fraumeni ?)
Avis Oncogénétique pour papillome
(+/- atypique)
Exérèse complète ?
SURVEILLANCE
OUI
NON
RADIOTHÉRAPIE (60 Gy) après les résultats de l'avis oncogénétique
CHIRURGIE
RCPS
RADIOTHÉRAPIE +/- CHIMIOTHÉRAPIE après les résultats de l'avis oncogénétique
Surveillance des papillomes des plexus choroïdes
- Examen clinique annuel
- IRM cérébrale post-opératoire puis annuelle

Tableau G
Tumeur neuronale

Annexes
D3 : T NEURONALES

RCP nationale TNG
Tumeurs glioneuronales

CHIRURGIE

Anaplasie ?

OUI

Exérèse complète ?

OUI

SURVEILLANCE

NON

Discuter réintervention

RADIOTHÉRAPIE (60 Gy) si pas d'exérèse complète

NON

SURVEILLANCE

Surveillance des tumeurs neuronales

Anaplasiques : examen clinique + IRM post-opératoire annuels
Non anaplasiques : examen clinique annuel + IRM post-opératoire

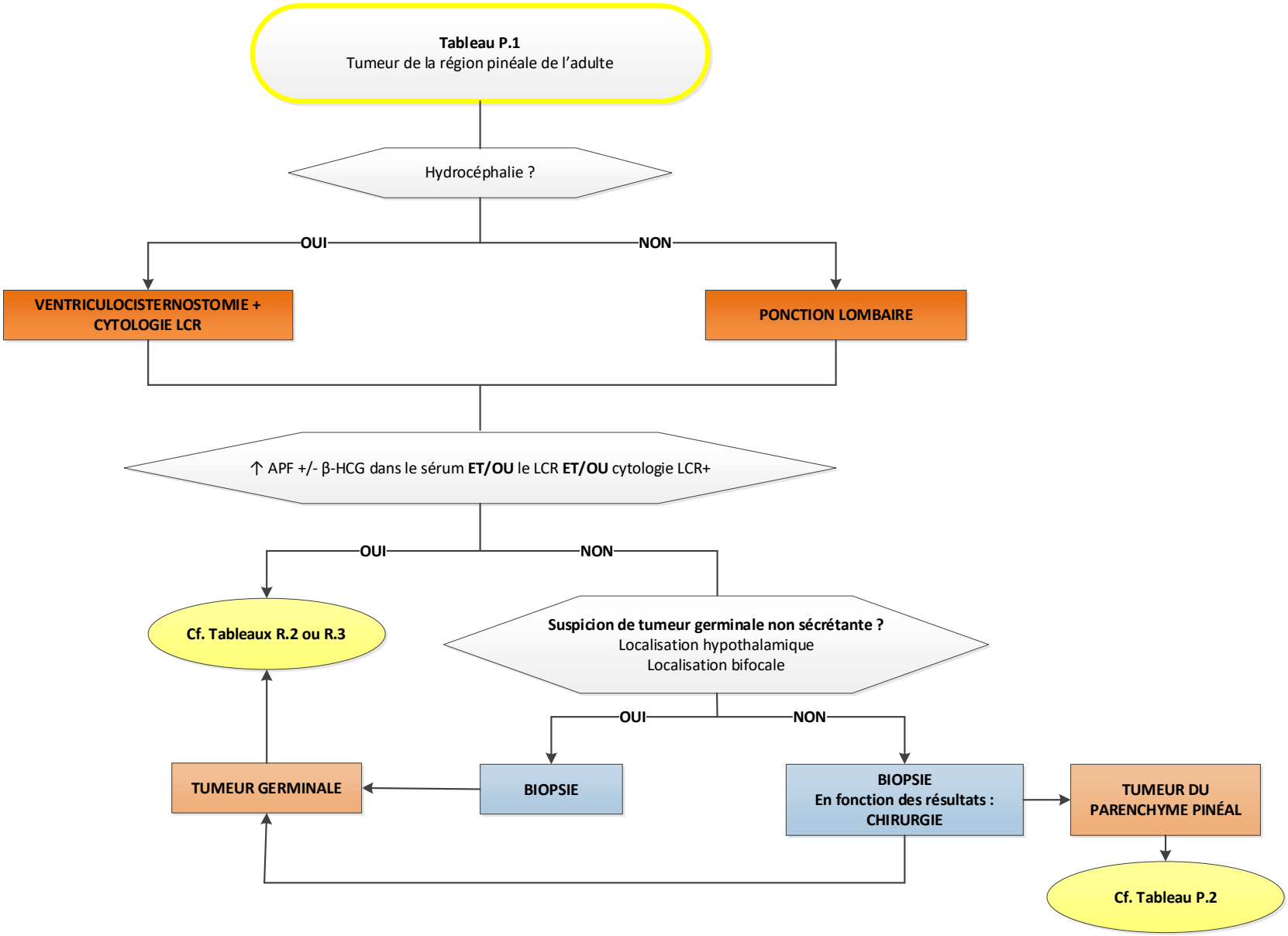
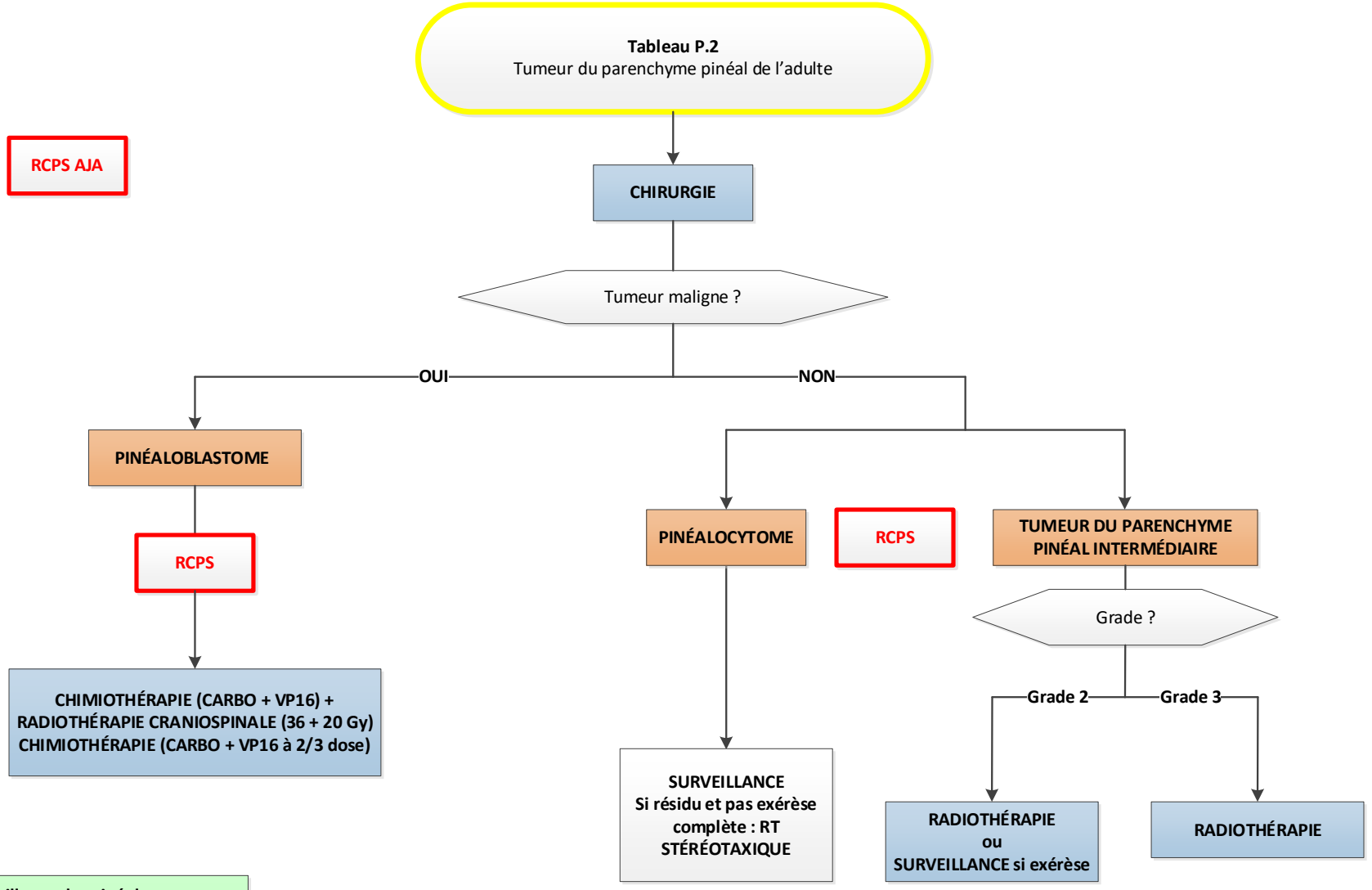
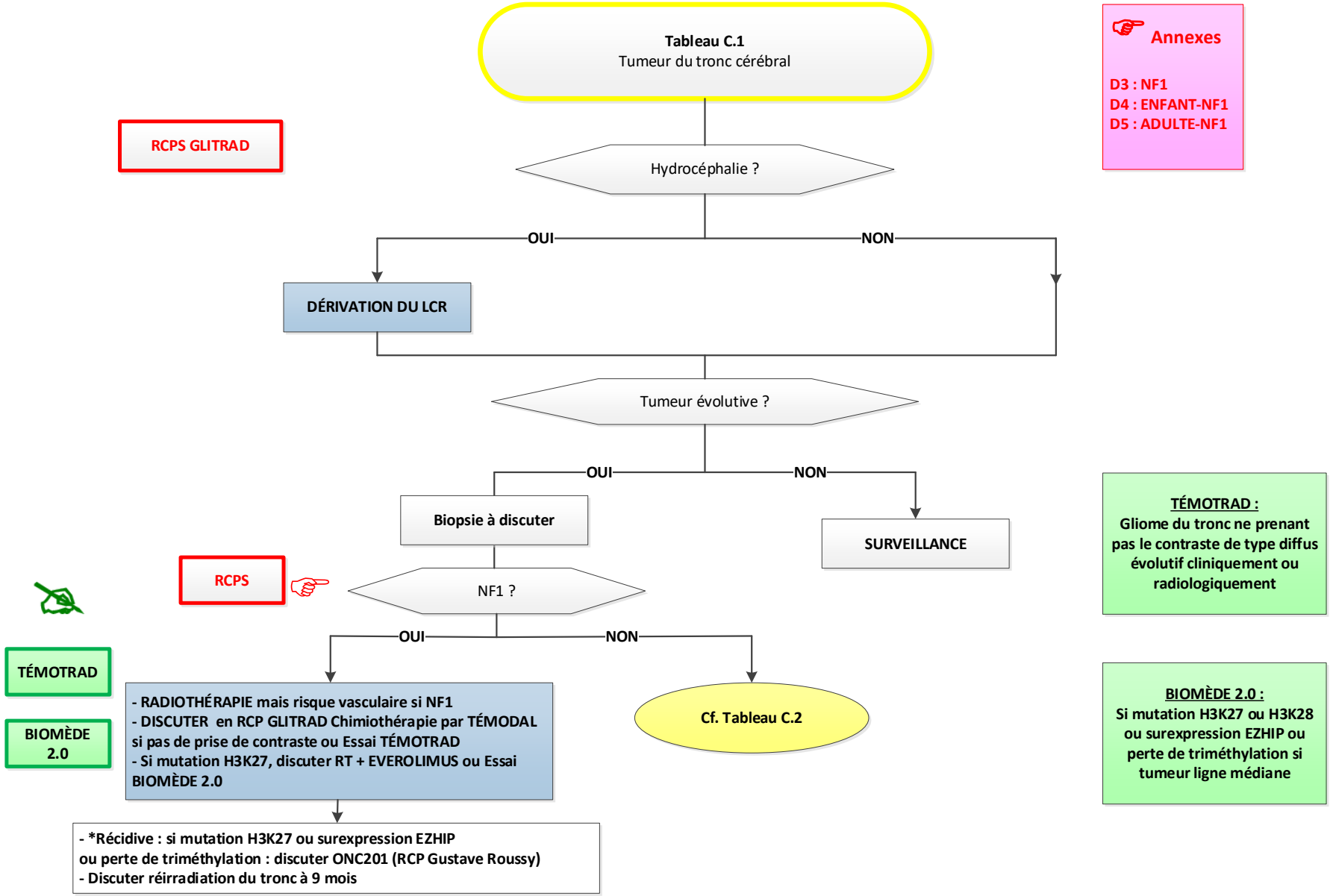

Tableau P.1
Tumeur de la région pinéale de l'adulte
Hydrocéphalie ?
OUI
NON
VENTRICULOCISTERNOSTOMIE + CYTOLOGIE LCR
PONCTION LOMBAIRE
↑ APF +/- β-HCG dans le sérum ET/OU le LCR ET/OU cytologie LCR+
OUI
NON
Cf. Tableaux R.2 ou R.3
Suspicion de tumeur germinale non sécrétante ?
Localisation hypothalamique
Localisation bifocale
OUI
NON
TUMEUR GERMINALE
BIOPSIE
BIOPSIE
En fonction des résultats :
CHIRURGIE
TUMEUR DU PARENCHYME PINÉAL
Cf. Tableau P.2

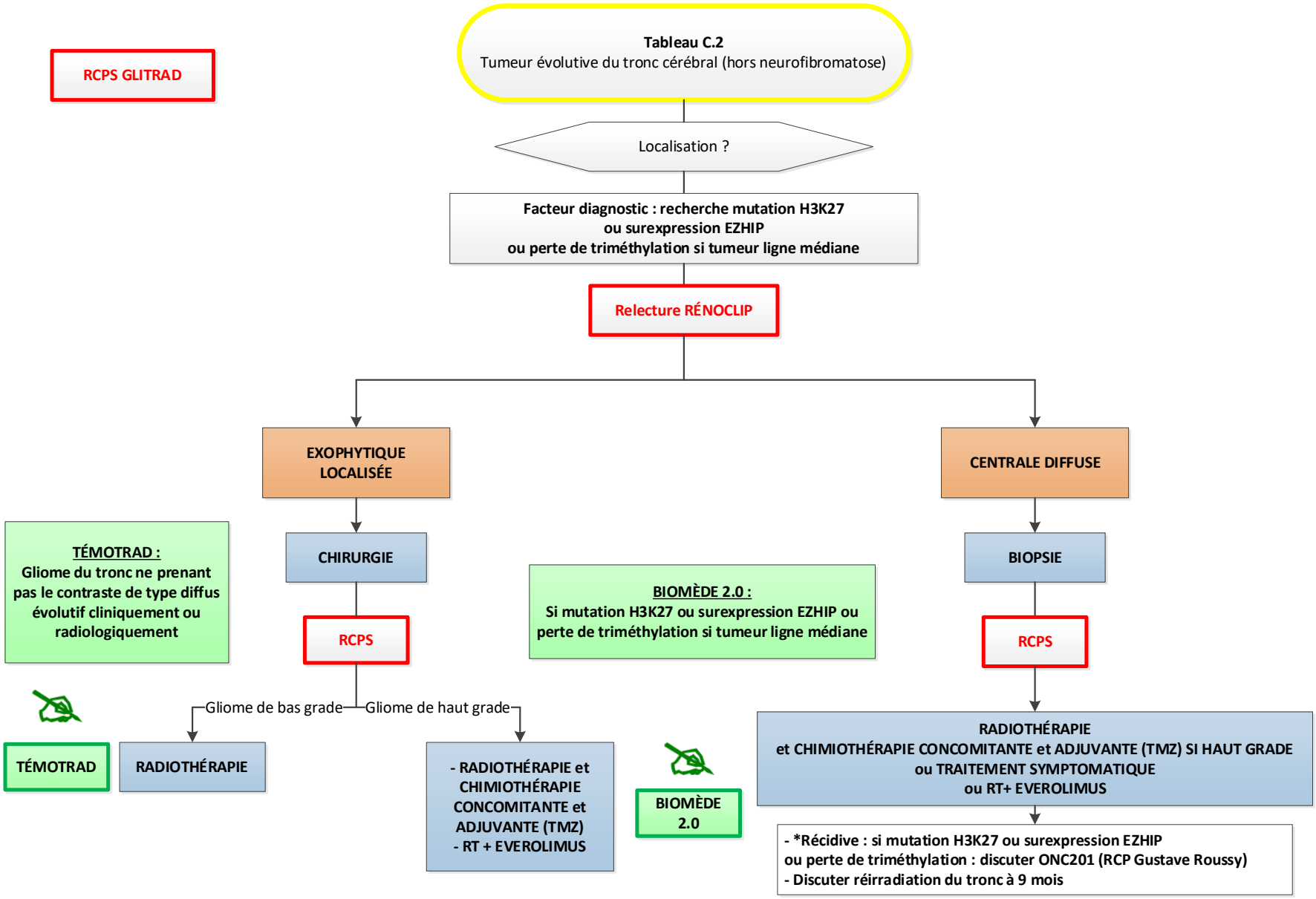
Tableau P.2
Tumeur du parenchyme pinéal de l'adulte



Surveillance des pinéalocytomes

- Examen clinique annuel
- IRM post-opératoire puis annuelle


Tableau C.1
Tumeur du tronc cérébral
Annexes
D3 : NF1
D4 : ENFANT-NF1
D5 : ADULTE-NF1
RCPS GLITRAD
Hydrocéphalie ?
OUI
NON
DÉRIVATION DU LCR
Tumeur évolutive ?
OUI
NON
Biopsie à discuter
SURVEILLANCE
TÉMOTRAD :
Gliome du tronc ne prenant pas le contraste de type diffus évolutif cliniquement ou radiologiquement
RCPS
NF1 ?
TÉMOTRAD
BIOMÈDE 2.0
OUI
NON
- RADIOTHÉRAPIE mais risque vasculaire si NF1
- DISCUTER en RCP GLITRAD Chimiothérapie par TÉMODAL si pas de prise de contraste ou Essai TÉMOTRAD
- Si mutation H3K27, discuter RT + EVEROLIMUS ou Essai BIOMÈDE 2.0
Cf. Tableau C.2
BIOMÈDE 2.0 :
Si mutation H3K27 ou H3K28 ou surexpression EZHIP ou perte de triméthylation si tumeur ligne médiane
- *Récidive : si mutation H3K27 ou surexpression EZHIP
ou perte de triméthylation : discuter ONC201 (RCP Gustave Roussy)
- Discuter réirradiation du tronc à 9 mois


RCPS GLITRAD
Tableau C.2
Tumeur évolutive du tronc cérébral (hors neurofibromatose)
Localisation ?
Facteur diagnostic : recherche mutation H3K27
ou surexpression EZHIP
ou perte de triméthylation si tumeur ligne médiane
Relecture RÉNOCLIP
EXOPHYTIQUE LOCALISÉE
CENTRALE DIFFUSE
TÉMOTRAD :
Gliome du tronc ne prenant pas le contraste de type diffus évolutif cliniquement ou radiologiquement
CHIRURGIE
BIOPSIE
BIOMÈDE 2.0 :
Si mutation H3K27 ou surexpression EZHIP ou perte de triméthylation si tumeur ligne médiane
RCPS
RCPS
Gliome de bas grade
Gliome de haut grade
TÉMOTRAD
RADIOTHÉRAPIE
- RADIOTHÉRAPIE et CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE et ADJUVANTE (TMZ)
- RT + EVEROLIMUS
BIOMÈDE 2.0
RADIOTHÉRAPIE
et CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE et ADJUVANTE (TMZ) SI HAUT GRADE
ou TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE
ou RT+ EVEROLIMUS
- *Récidive : si mutation H3K27 ou surexpression EZHIP
ou perte de triméthylation : discuter ONC201 (RCP Gustave Roussy)
- Discuter réirradiation du tronc à 9 mois

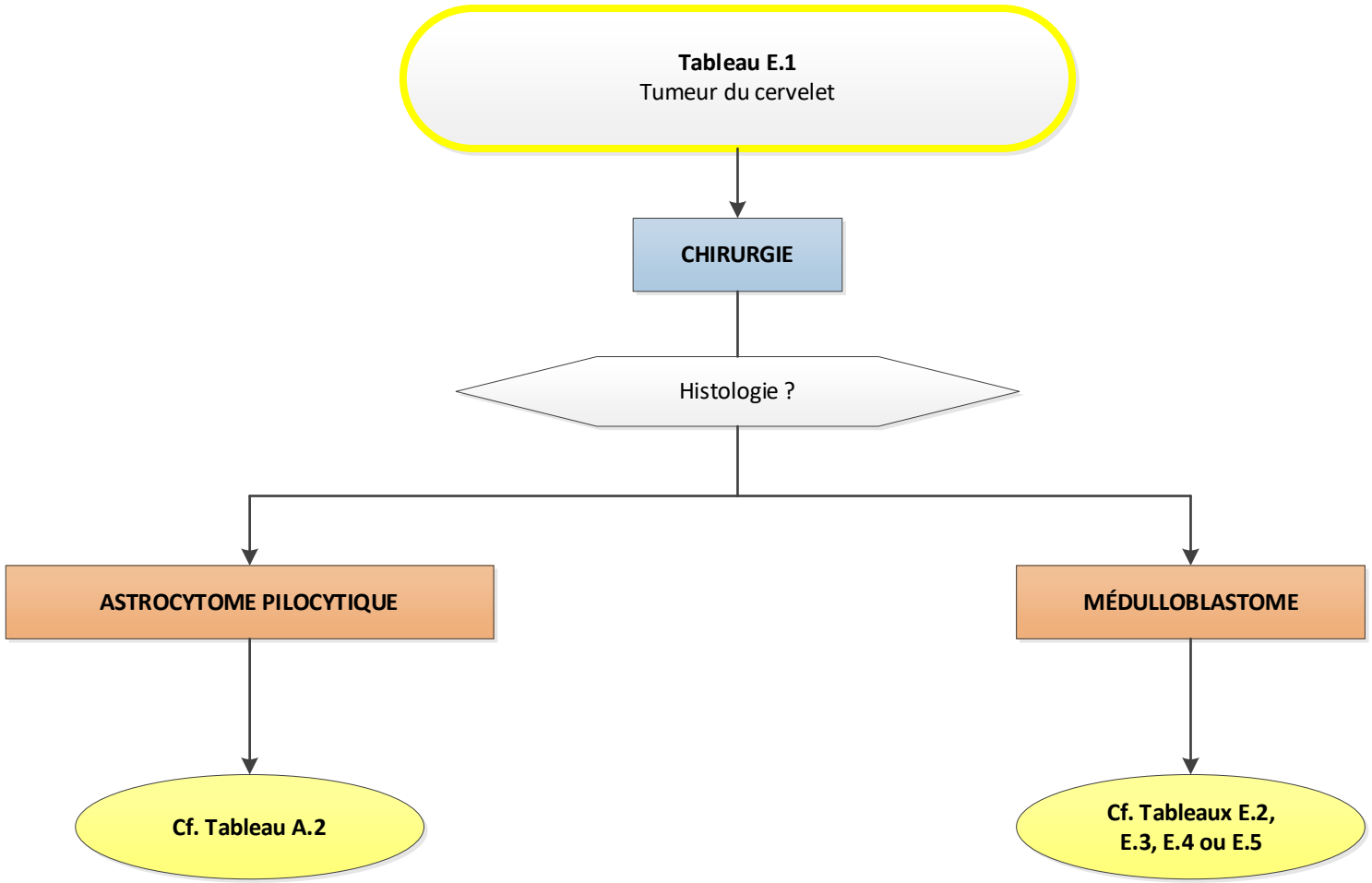

Tableau E.1
Tumeur du cervelet
CHIRURGIE
Histologie ?
ASTROCYTOME PILOCYTIQUE
MÉDULLOBLASTOME
Cf. Tableau A.2
Cf. Tableaux E.2, E.3, E.4 ou E.5

Tableau E.2
Médulloblastome non métastatique de l'adulte

Risque standard :
- Absence de résidu post-opératoire notable (< 1,5 cm²)
- Absence de métastases :
  - sur la cytologie du LCR (M1)
  - sur l'IRM cérébrale (M2)
  - sur l'IRM médullaire (M3)
  - ou en extra-système nerveux central (M4)
- Médulloblastome sans signe histologique d'anaplasie et sans amplification des oncogènes C-MYC et N-MYC

Haut risque :
Tous les autres cas

RCPS AJA

Exérèse complète ?

OUI

NON

Réintervention possible ?

OUI

NON

CHIRURGIE

Résidu < 1,5 cm² ?

OUI

NON

RCP MOLÉCULAIRE SHH

Si risque standard

RADIOTHÉRAPIE CRANIOSPINALE
Privilégier TOMOTHÉRAPIE : ICO Nantes ou Quimper ou Caen
+/- PNET 5

Si haut risque

CHIMIOTHÉRAPIE : CARBO-VP16 2 cycles
RADIOTHÉRAPIE CRANIOSPINALE
(36 Gy sur axe et 54 Gy sur toute fosse postérieure)
Privilégier TOMOTHÉRAPIE : ICO Nantes ou Quimper ou Caen
CHIMIOTHÉRAPIE : CARBO-VP16 2 cycles (2/3 doses)

OPTION : RT ou PNET5

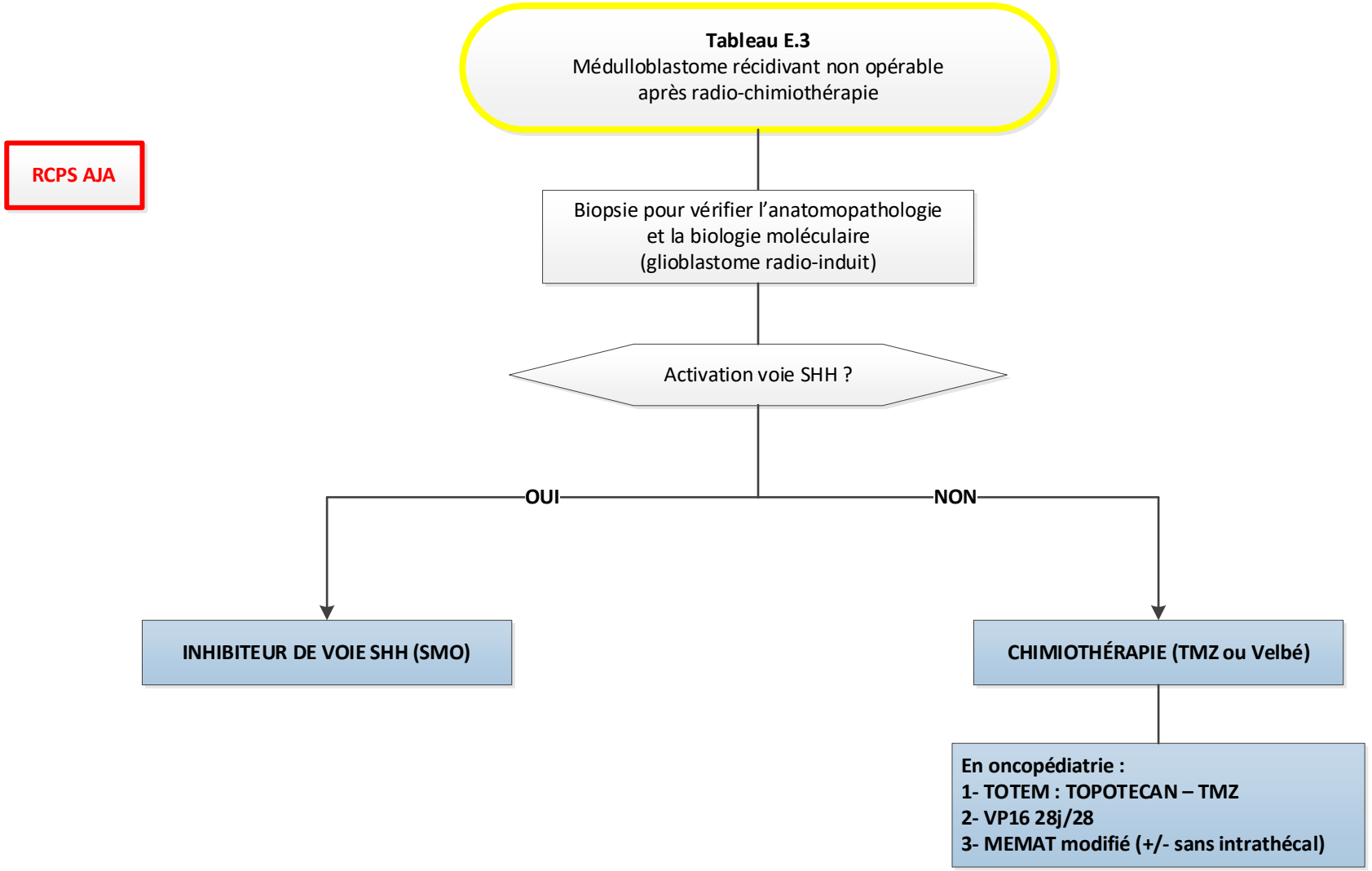

Tableau E.3
Médulloblastome récidivant non opérable
après radio-chimiothérapie
RCPS AJA
Biopsie pour vérifier l'anatomopathologie
et la biologie moléculaire
(glioblastome radio-induit)
Activation voie SHH ?
OUI
NON
INHIBITEUR DE VOIE SHH (SMO)
CHIMIOTHÉRAPIE (TMZ ou Velbé)
En oncopédiatrie :
1- TOTEM : TOPOTECAN – TMZ
2- VP16 28j/28
3- MEMAT modifié (+/- sans intrathécal)

Tableau E.4
Médulloblastome métastatique

RCPS AJA

BIOPSIE

CHIMIOTHÉRAPIE : CARBO-VP16 2 cycles
RADIOTHÉRAPIE CRANIOSPINALE
(36 Gy sur axe et 54 Gy toute fosse postérieure)
Privilégier TOMOTHÉRAPIE : ICO Nantes ou Quimper ou Caen
CHIMIOTHÉRAPIE : CARBO-VP16 2 cycles (2/3 doses)

OPTION : Autogreffe chez l'enfant et ICO Nantes

Annexes

T.6 : PNET HR+5
T.7 : PNET 5 MB

Surveillance des médulloblastomes desmoplasiques métastatiques

- Examen clinique et IRM craniospinale biannuels

II AUTRES TUMEURS

G - TUMEURS MENINGEES

G.1 Aspect évocateur d'un méningiome bénin [WHO = 1]
G.2 Méningiome atypique [WHO = 2]
G.3 Méningiome malin [WHO = 3]
G.4 Suspicion d'hémangiopéricytome

H - TUMEURS HYPOPHYSAIRES

L - LYMPHOMES PRIMITIFS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

L.1 Diagnostic des lymphomes primitifs du système nerveux central
L.2 Lymphome primitif du système nerveux central

R - TUMEURS GERMINALES

R.1 Suspicion de tumeur germinale
R.2 Germinome pur de l'adulte
R.3 Tumeur germinale non séminomateuse de l'adulte

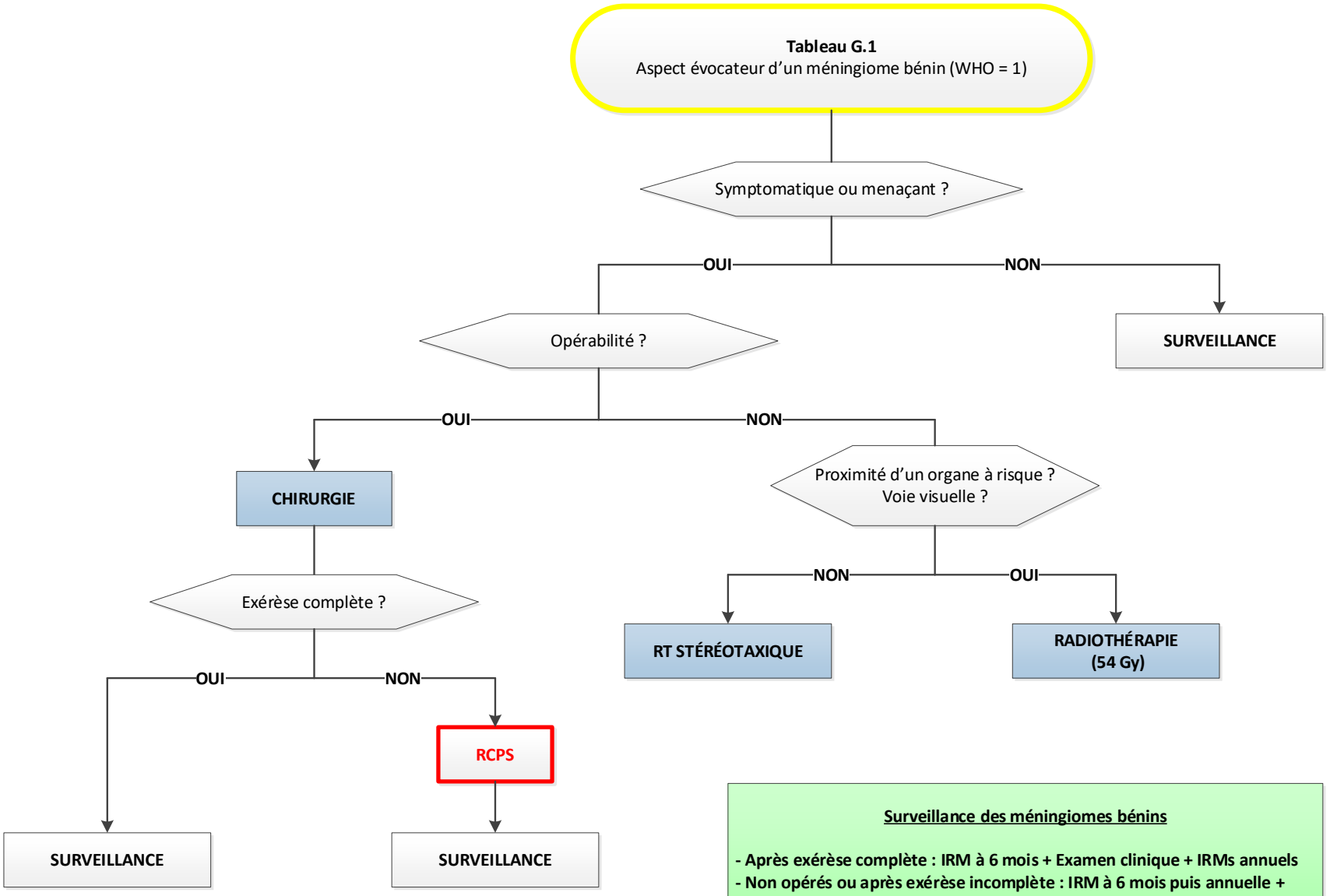
M - TUMEURS METASTATIQUES

M.1 Métastase cérébrale unique à l'IRM d'un cancer de site primitif connu (hors mélanome et poumon à PC)
M.2 Métastase cérébrale unique à l'IRM d'un cancer de site primitif connu (hors mélanome et poumon à PC)
M.3 Métastase(s) cérébrale(s) multiples d'un cancer de site primitif connu (hors mélanome et poumon à PC)
M.4 Métastase(s) cérébrale(s) d'un cancer de site primitif inconnu
M.5 Traitement des métastases cérébrales d'un mélanome
M.6 Métastase(s) rachidienne(s)

S - SCHWANNOMES

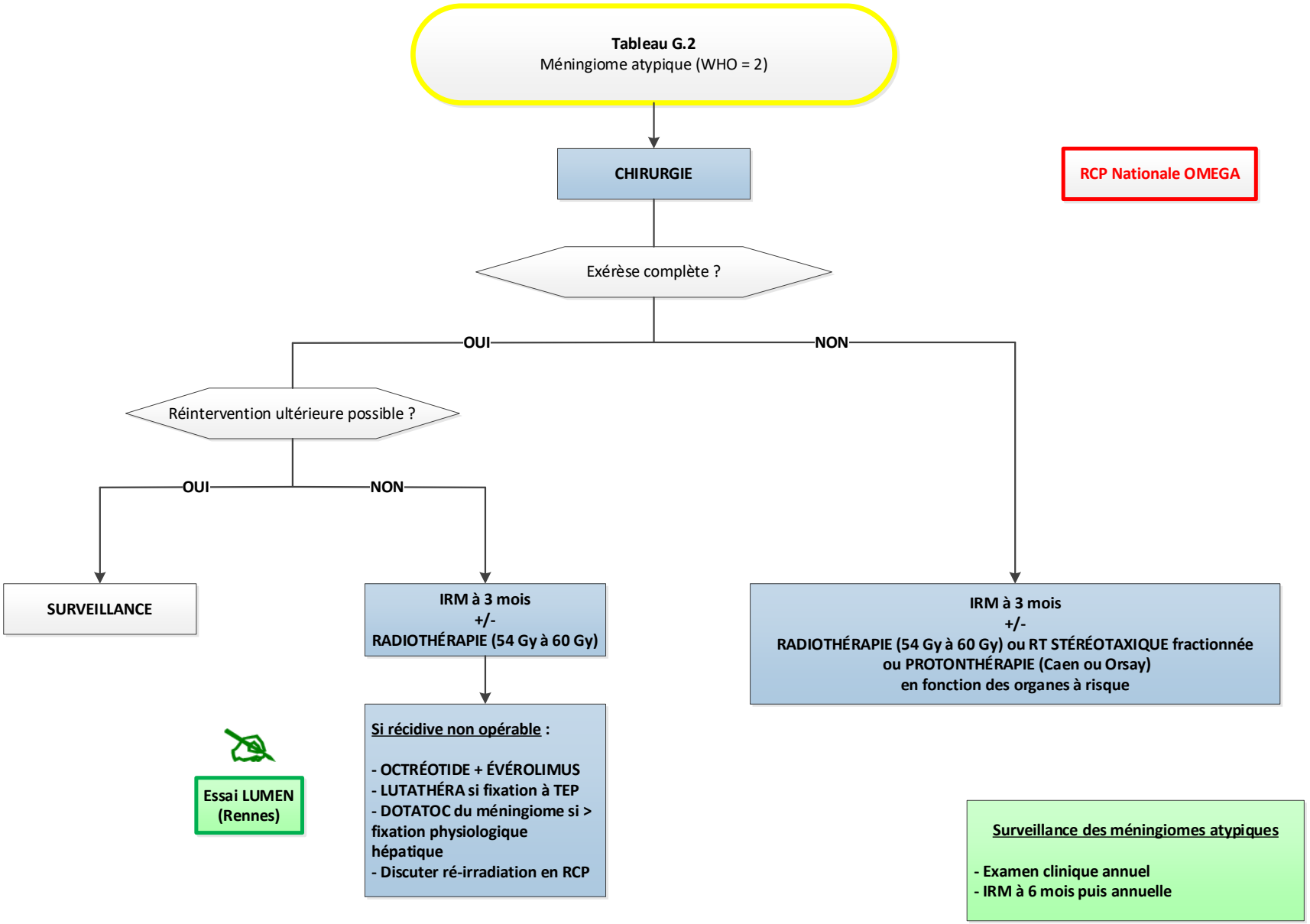
S.1 Schwannome du VIII

Tableau G.1
Aspect évocateur d'un méningiome bénin (WHO = 1)



Surveillance des méningiomes bénins

- Après exérèse complète : IRM à 6 mois + Examen clinique + IRMs annuels
- Non opérés ou après exérèse incomplète : IRM à 6 mois puis annuelle + Examen clinique annuel


Tableau G.2
Méningiome atypique (WHO = 2)
CHIRURGIE
RCP Nationale OMEGA
Exérèse complète ?
OUI
NON
Réintervention ultérieure possible ?
OUI
NON
SURVEILLANCE
IRM à 3 mois
+/-
RADIOTHÉRAPIE (54 Gy à 60 Gy)
IRM à 3 mois
+/-
RADIOTHÉRAPIE (54 Gy à 60 Gy) ou RT STÉRÉOTAXIQUE fractionnée
ou PROTONTHÉRAPIE (Caen ou Orsay)
en fonction des organes à risque
Essai LUMEN
(Rennes)
Si récidive non opérable :
- OCTRÉOTIDE + ÉVÉROLIMUS
- LUTATHÉRA si fixation à TEP
- DOTATOC du méningiome si > fixation physiologique hépatique
- Discuter ré-irradiation en RCP
Surveillance des méningiomes atypiques
- Examen clinique annuel
- IRM à 6 mois puis annuelle

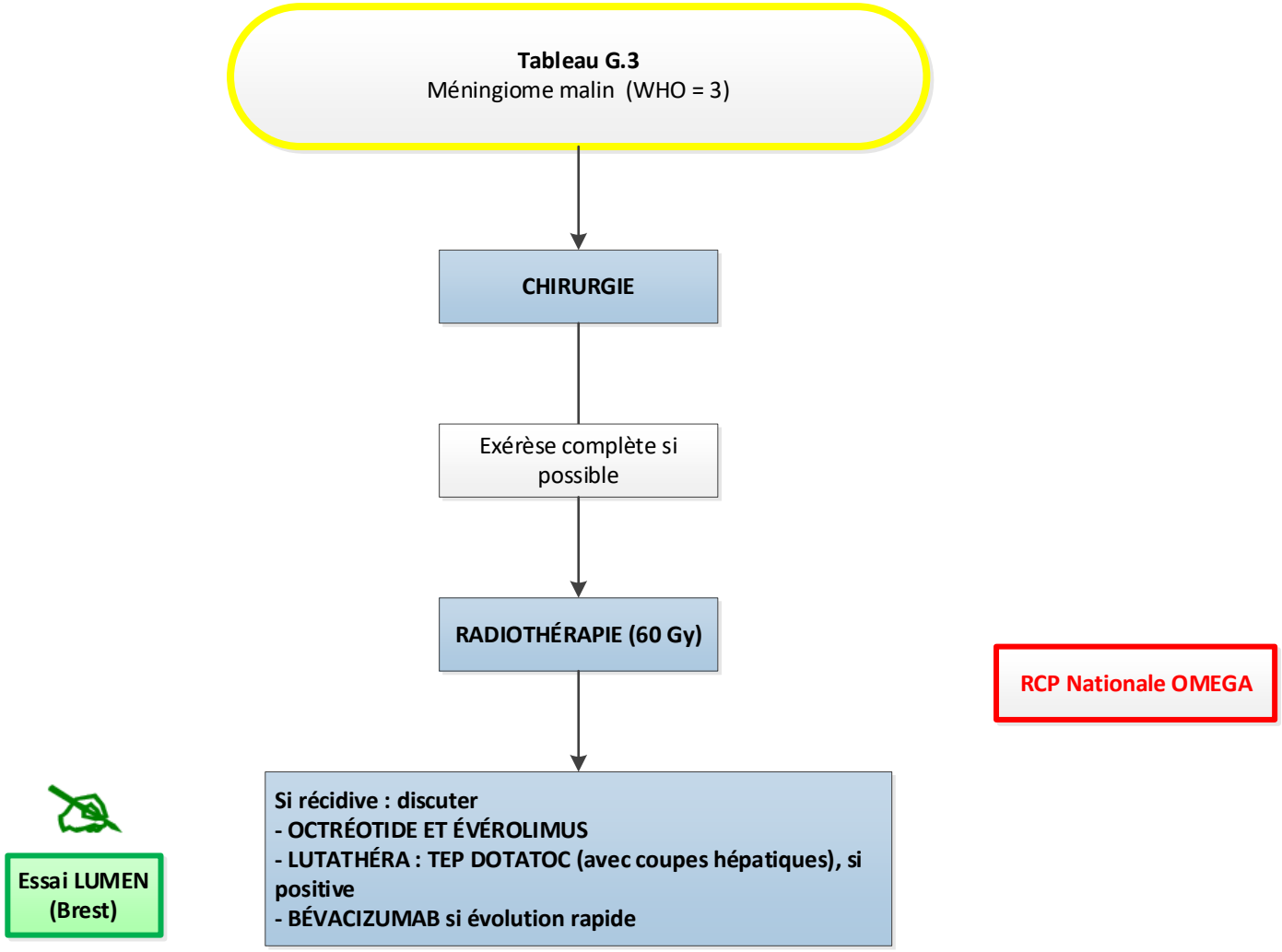
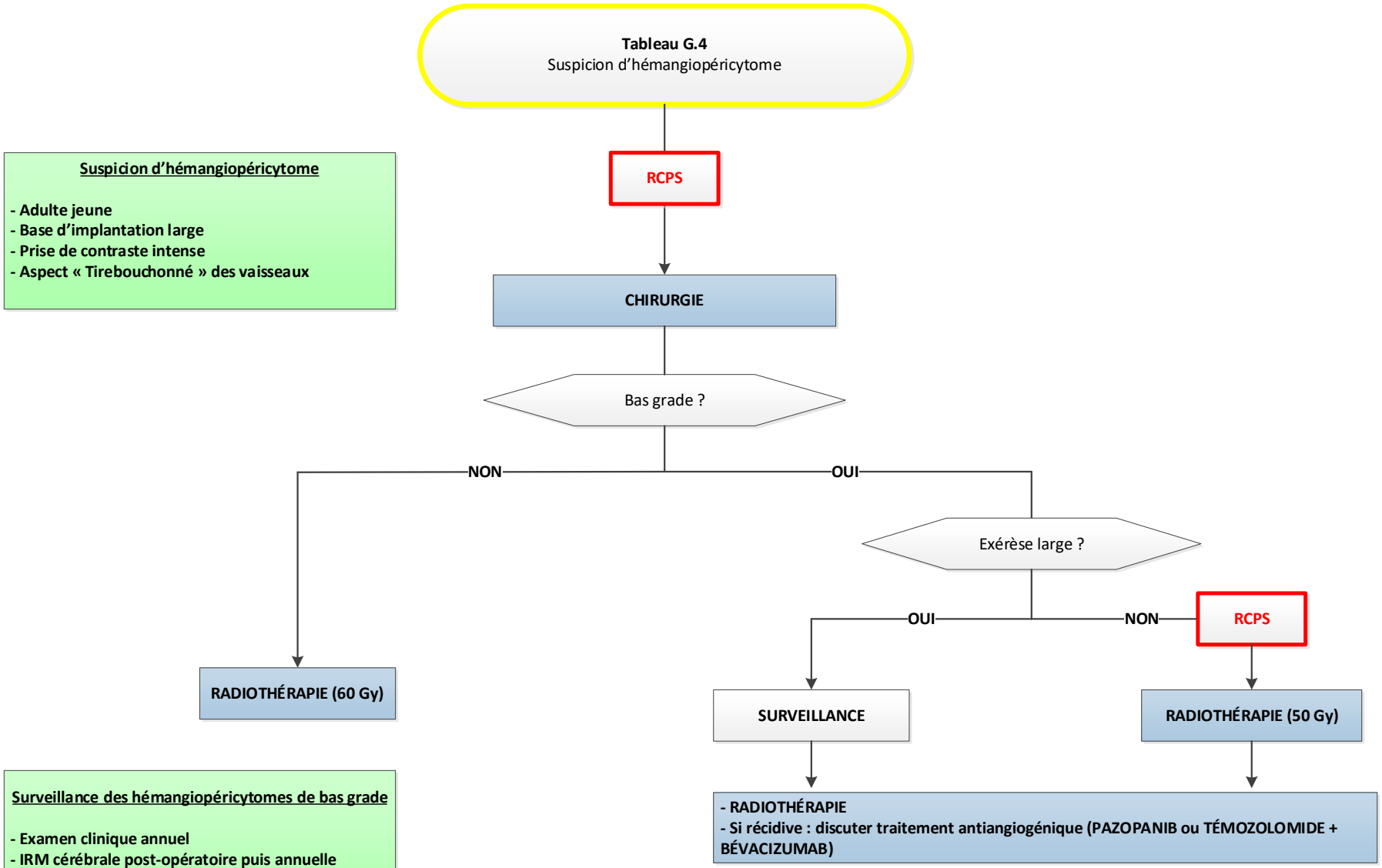

Tableau G.3
Méningiome malin (WHO = 3)
CHIRURGIE
Exérèse complète si possible
RADIOTHÉRAPIE (60 Gy)
Si récidive : discuter
- OCTRÉOTIDE ET ÉVÉROLIMUS
- LUTATHÉRA : TEP DOTATOC (avec coupes hépatiques), si positive
- BÉVACIZUMAB si évolution rapide
Essai LUMEN (Brest)
RCP Nationale OMEGA

Tableau G.4
Suspicion d'hémangiopéricytome



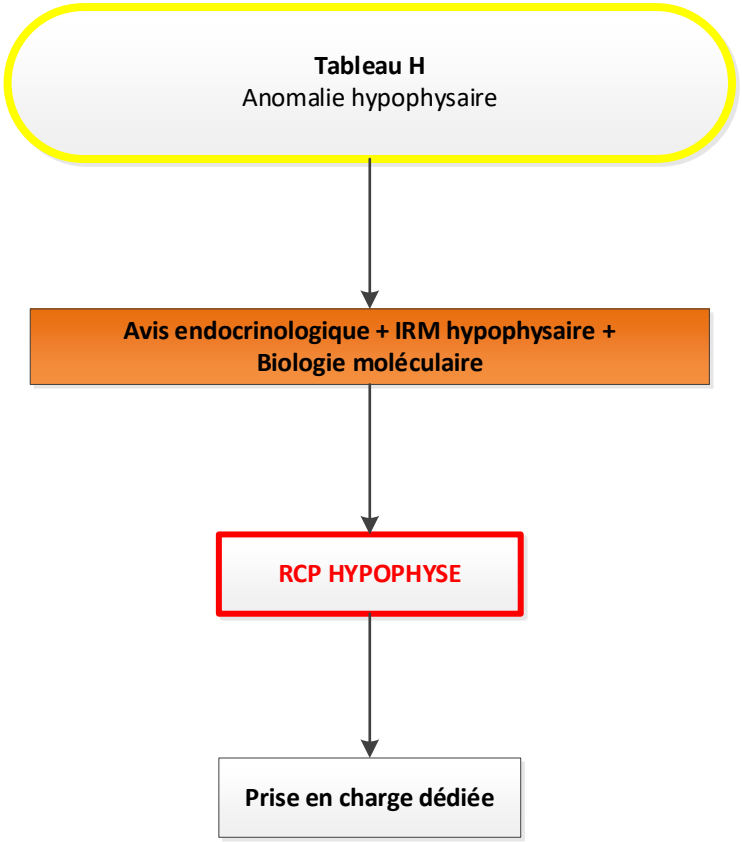
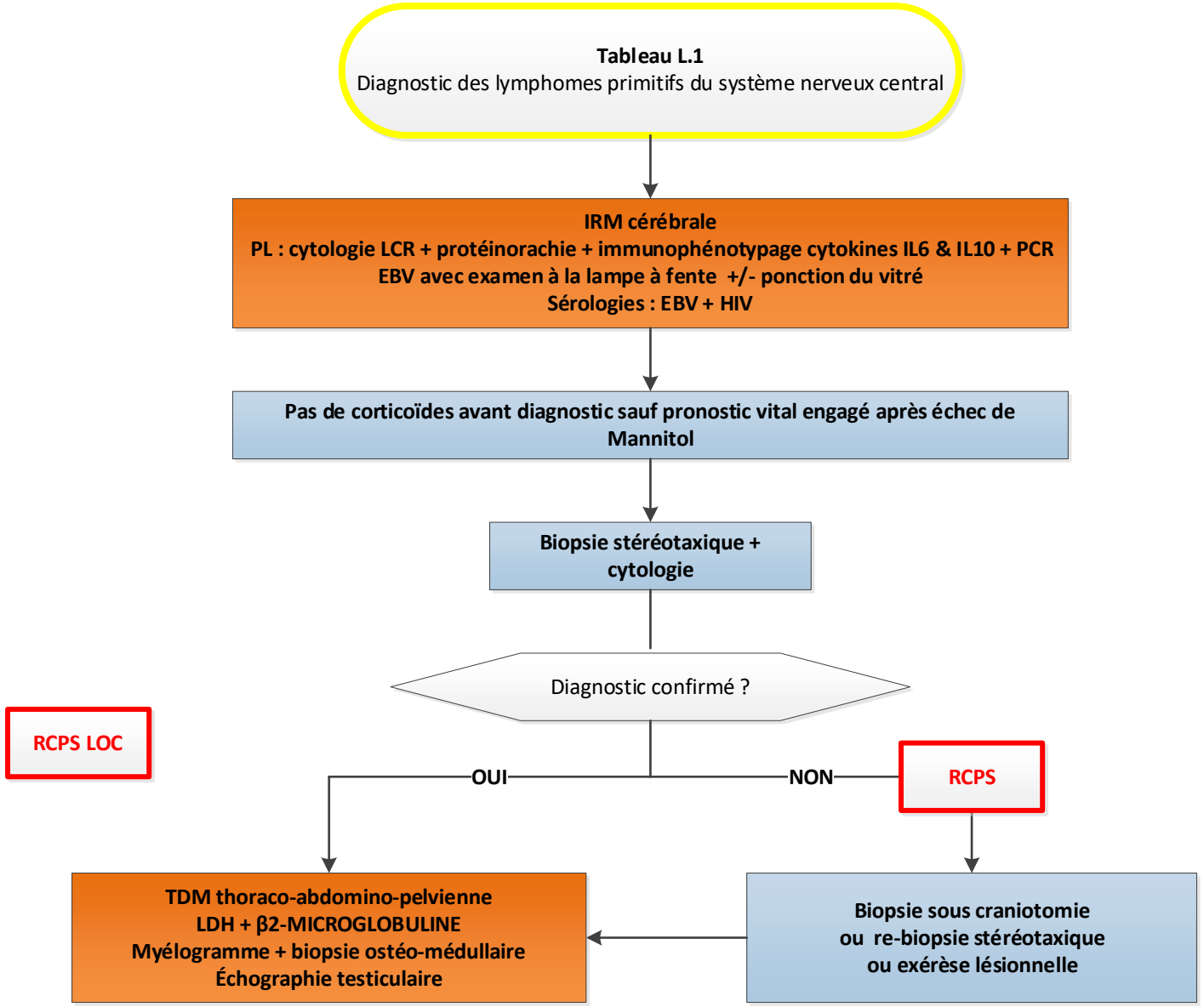
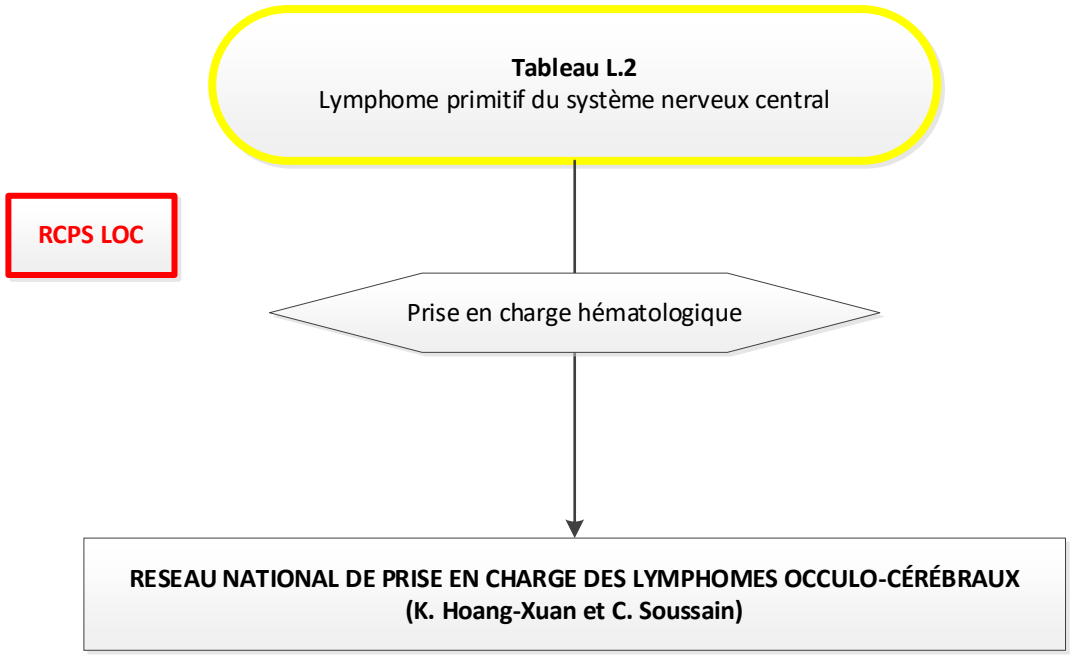

Tableau H
Anomalie hypophysaire
Avis endocrinologique + IRM hypophysaire +
Biologie moléculaire
RCP HYPOPHYSE
Prise en charge dédiée

Tableau L.1
Diagnostic des lymphomes primitifs du système nerveux central




Tableau L.2
Lymphome primitif du système nerveux central
RCPS LOC
Prise en charge hématologique
RESEAU NATIONAL DE PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES OCCULO-CÉRÉBRAUX
(K. Hoang-Xuan et C. Soussain)

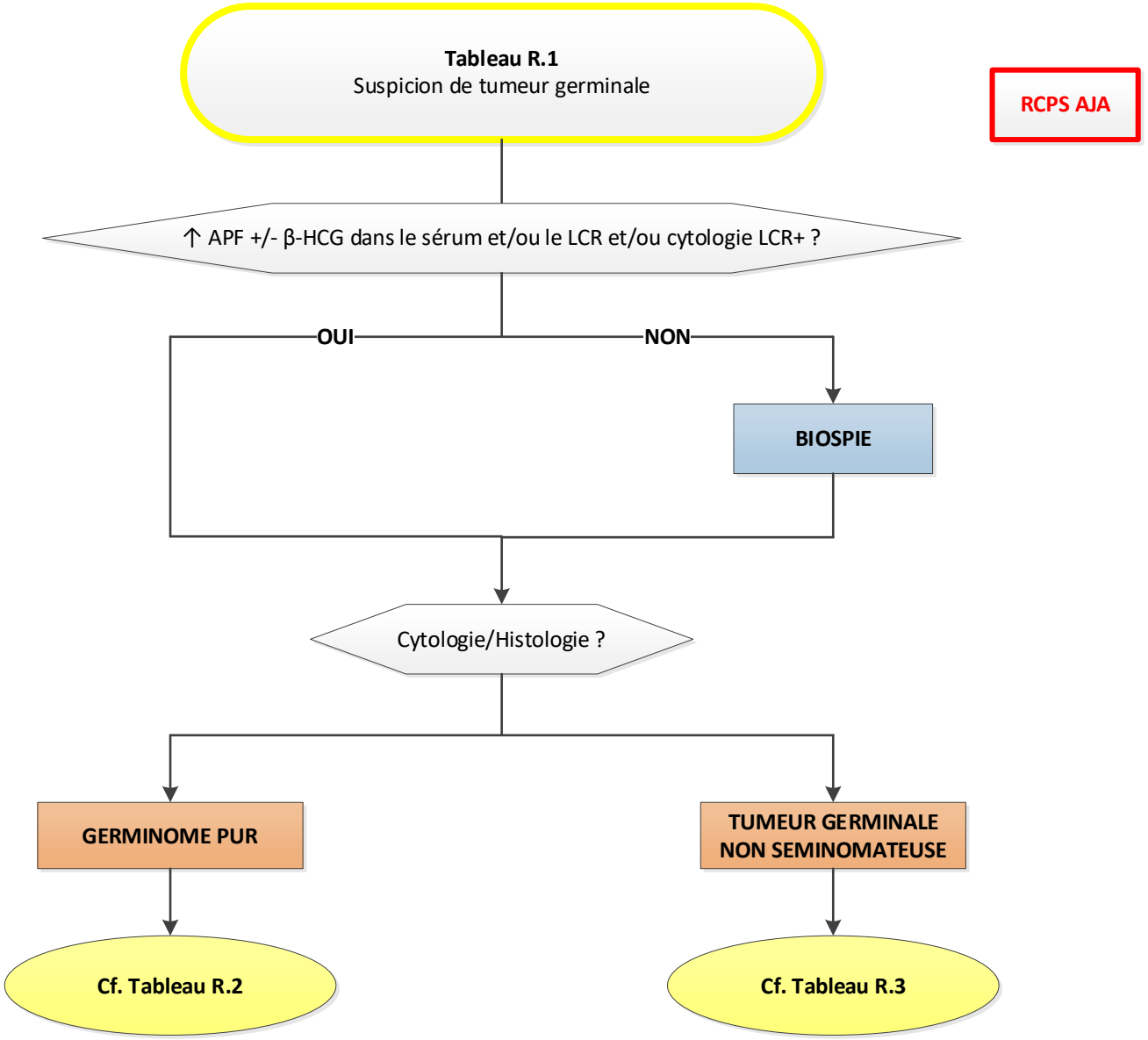

Tableau R.1
Suspicion de tumeur germinale
RCPS AJA
↑ APF +/- β-HCG dans le sérum et/ou le LCR et/ou cytologie LCR+ ?
OUI
NON
BIOSPIE
Cytologie/Histologie ?
GERMINOME PUR
TUMEUR GERMINALE NON SEMINOMATEUSE
Cf. Tableau R.2
Cf. Tableau R.3

Tableau R.2
Germinome pur de l'adulte

IRM CÉRÉBRALE ET MÉDULLAIRE (à faire avant PL), dosage AFP +/- β-HCG SANG et PL, cytologie LCR

CHIMIOTHÉRAPIE
2 cycles de CARBOPLATINE + VP16 puis 2 cycles de CARBOPLATINE + IFOSFAMIDE

RCPS NATIONALE AJA

Extension méningée et/ou LCR ?

OUI

RADIOTHÉRAPIE :
- LIT TUMORAL ET SITES MÉTASTATIQUES (40 Gy)
- CRANIOSPINALE (24 Gy)
Privilégier TOMOTHÉRAPIE : ICO Nantes ou Quimper ou Caen

NON

Si RC : RADIOTHÉRAPIE totalité V3 (24 Gy)
Si pas RC : 24 GY ventricules + 16 GY boost

Annexes

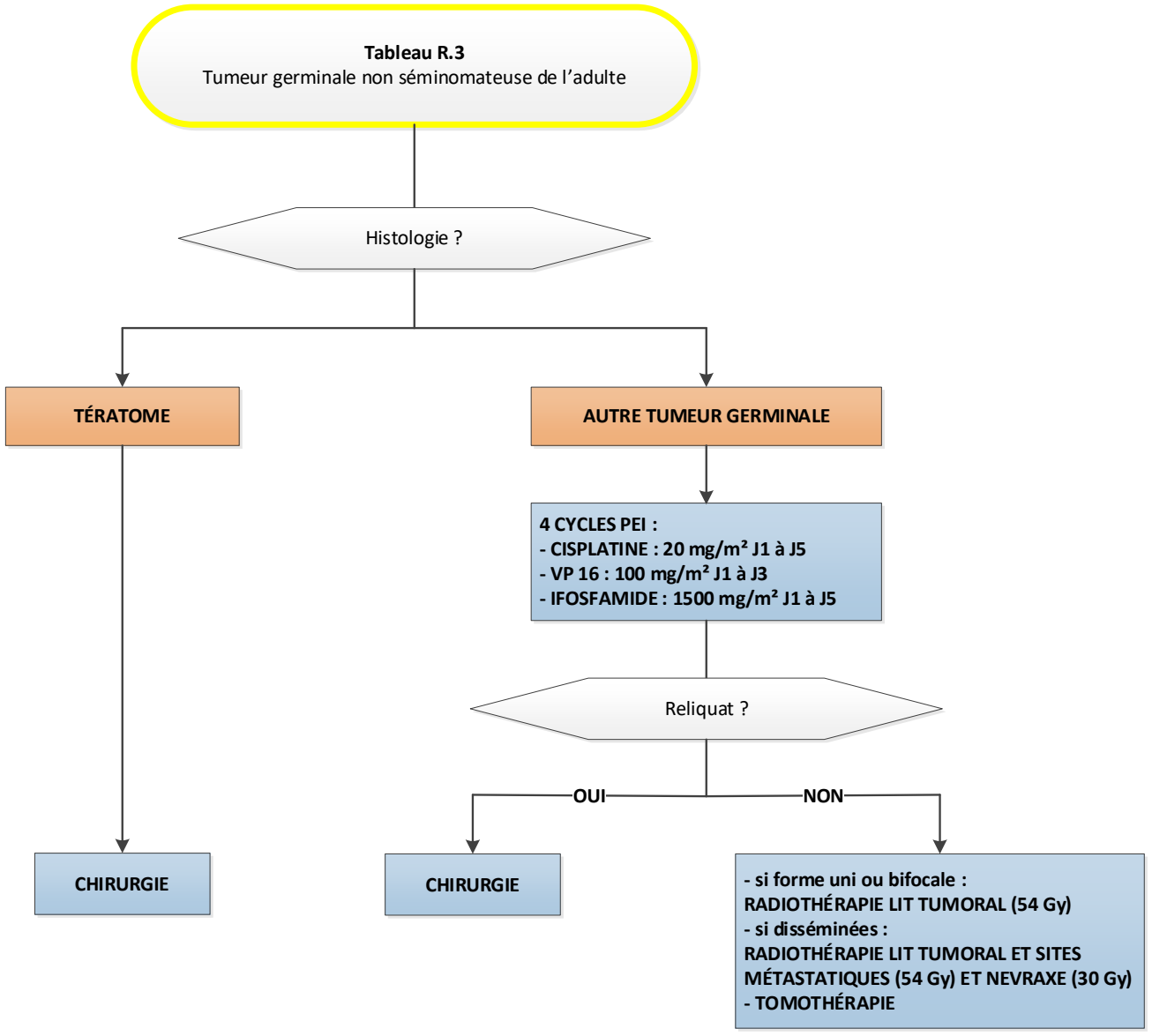
T.8 : SIOP CNS GCT II

Surveillance des germinomes

- Examen clinique tous les 4 mois la 1ère année puis semestriel pendant 1 an puis annuel
+/- Examen endocrinien annuel si localisation hypothalamo-hypophysaire ou pinéale chez un enfant/adolescent
+/- Examen ophtalmologique annuel si troubles visuels initiaux
- Audiogramme et bilan sanguin et urinaire tous les 5 ans
- IRM craniospinale tous les 4 mois la 1ère année, puis semestrielle pendant 1 an puis annuelle

Tableau R.3
Tumeur germinale non séminomateuse de l'adulte

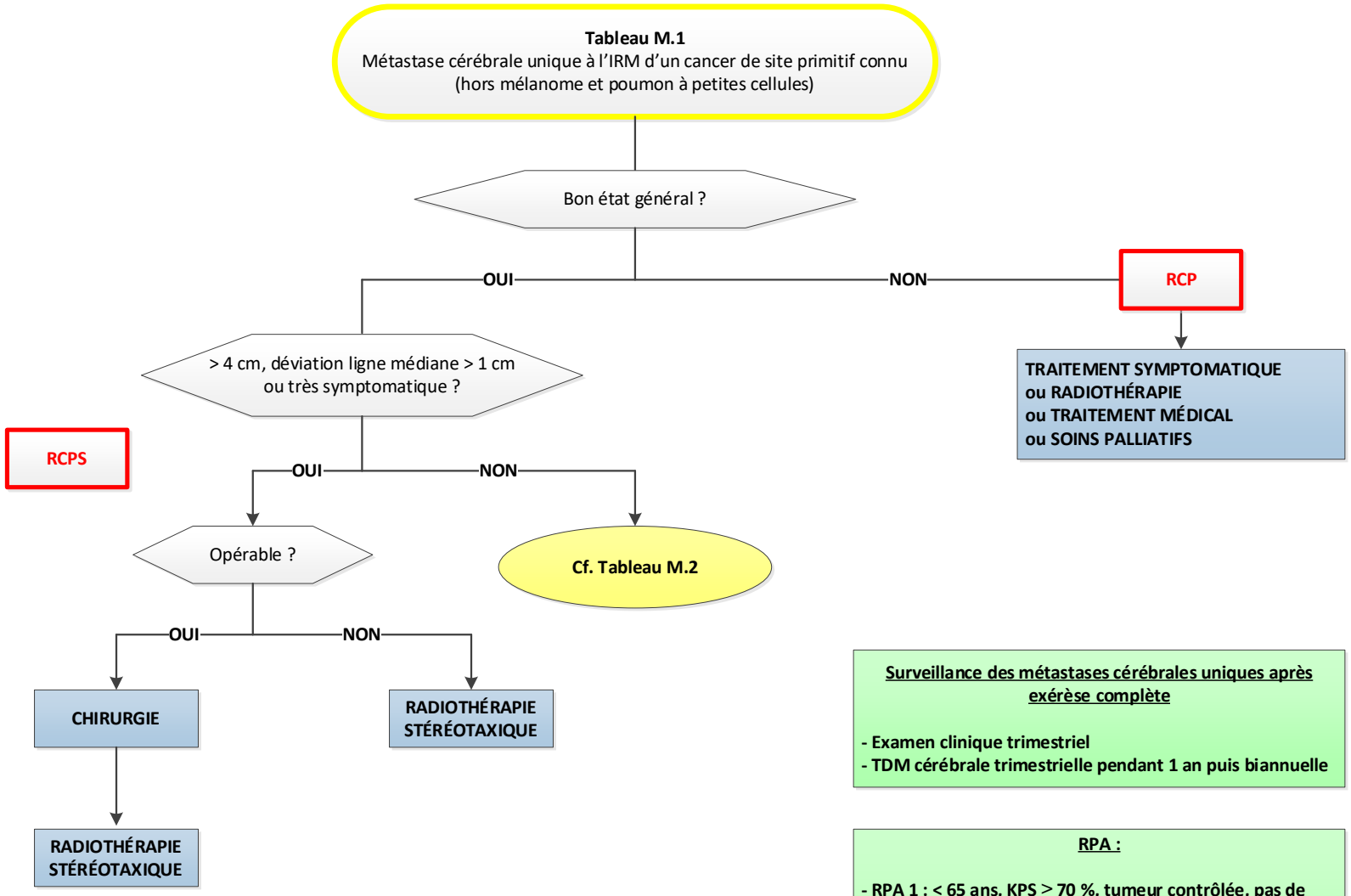
RCPS NATIONALE AJA



☞ Annexes

T.8 : SIOP CNS GCT II

OPTION : Autogreffe ICO Nantes & Angers



Surveillance des métastases cérébrales uniques après exérèse complète

- Examen clinique trimestriel
- TDM cérébrale trimestrielle pendant 1 an puis biannuelle

RPA :

- RPA 1 : < 65 ans, KPS ≥ 70 %, tumeur contrôlée, pas de métastase extracérébrale
- RPA 2 : KPS 70-80 %, M+ extracranienne, tumeur primitive non contrôlée ;
  2A : 0 ou 1, 2B : 2, 2C : 3 ou 4 facteurs
- RPA 3 : KPS < 70 %

Tableau M.2
Métastase cérébrale unique à l'IRM d'un cancer de site primitif connu
(hors mélanome et poumon à petites cellules)

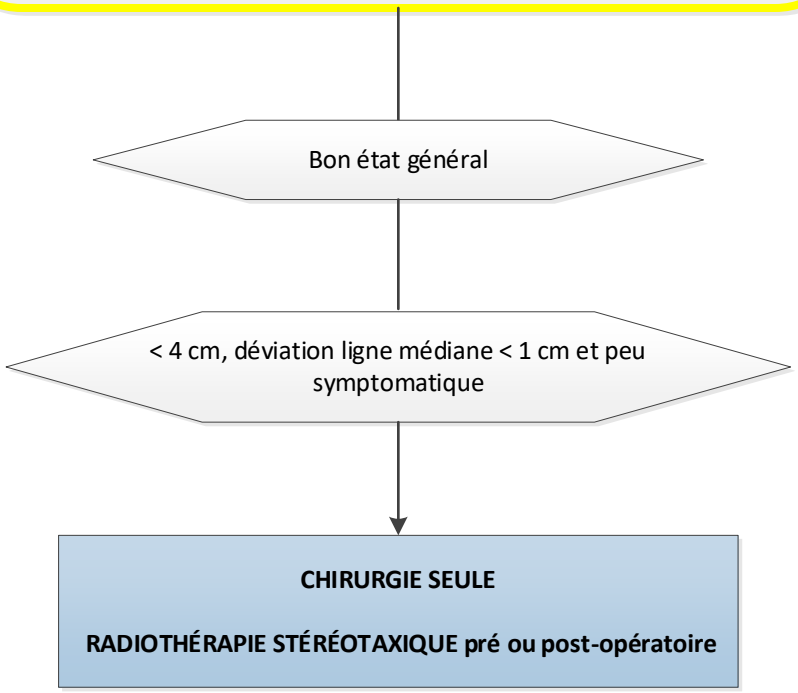
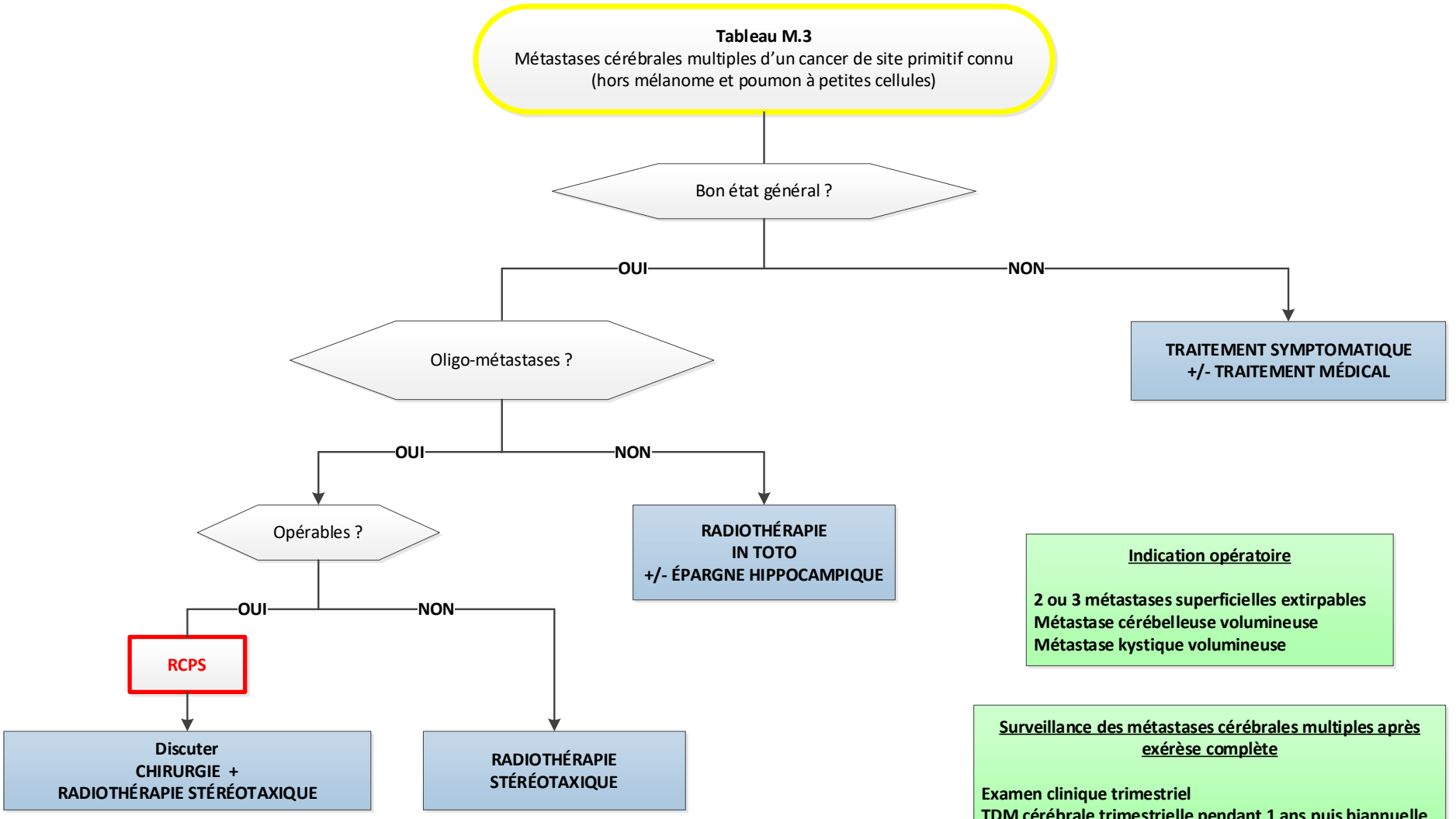


Tableau M.3
Métastases cérébrales multiples d'un cancer de site primitif connu
(hors mélanome et poumon à petites cellules)



Indication opératoire

2 ou 3 métastases superficielles extirpables
Métastase cérébelleuse volumineuse
Métastase kystique volumineuse

Surveillance des métastases cérébrales multiples après exérèse complète

Examen clinique trimestriel
TDM cérébrale trimestrielle pendant 1 ans puis biannuelle

Tableau M.4
Métastase(s) cérébrale(s) d'un cancer de site primitif inconnu

Examen clinique complet
TDM thoraco-abdomino-pelvienne
FEMME : mammographie + α-FP + β-HCG
HOMME : PSA + α-FP + β-HCG

Isolées ?
- **OUI** → Opérables ?
  - **OUI** → **CHIRURGIE** → **RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE**
  - **NON** → **BIOPSIE** → **RADIOTHÉRAPIE IN TOTO ou RADIOTHÉRAPIE STÉRÉOTAXIQUE +/- ÉPARGNE HIPPOCAMPIQUE MÉMANTINE**
- **NON** → Unique ?
  - **OUI** → **Cf. Tableau M.1**
  - **NON** → **Cf. Tableau M.3**

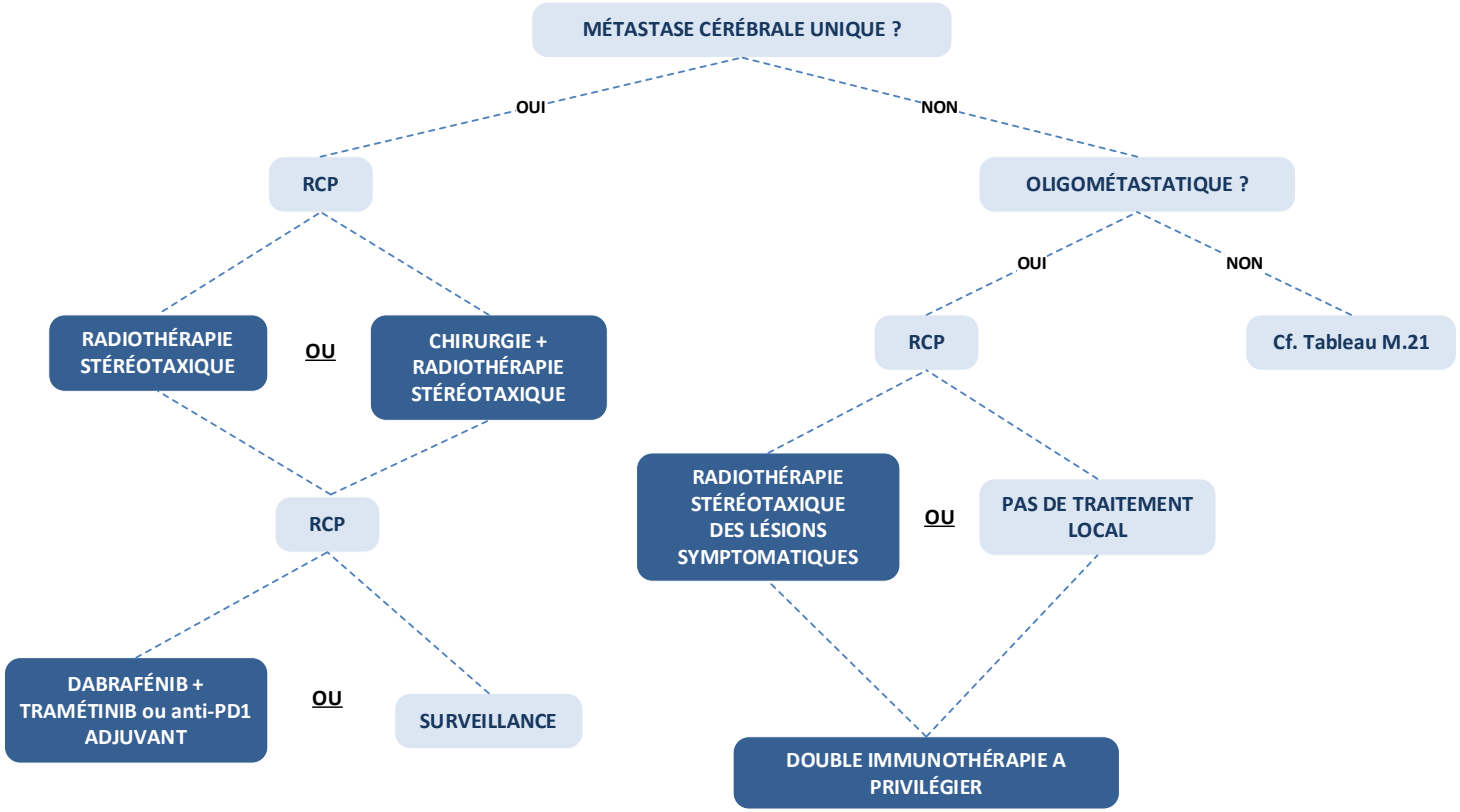
RCP

Surveillance des métastases cérébrales de site primitif inconnu

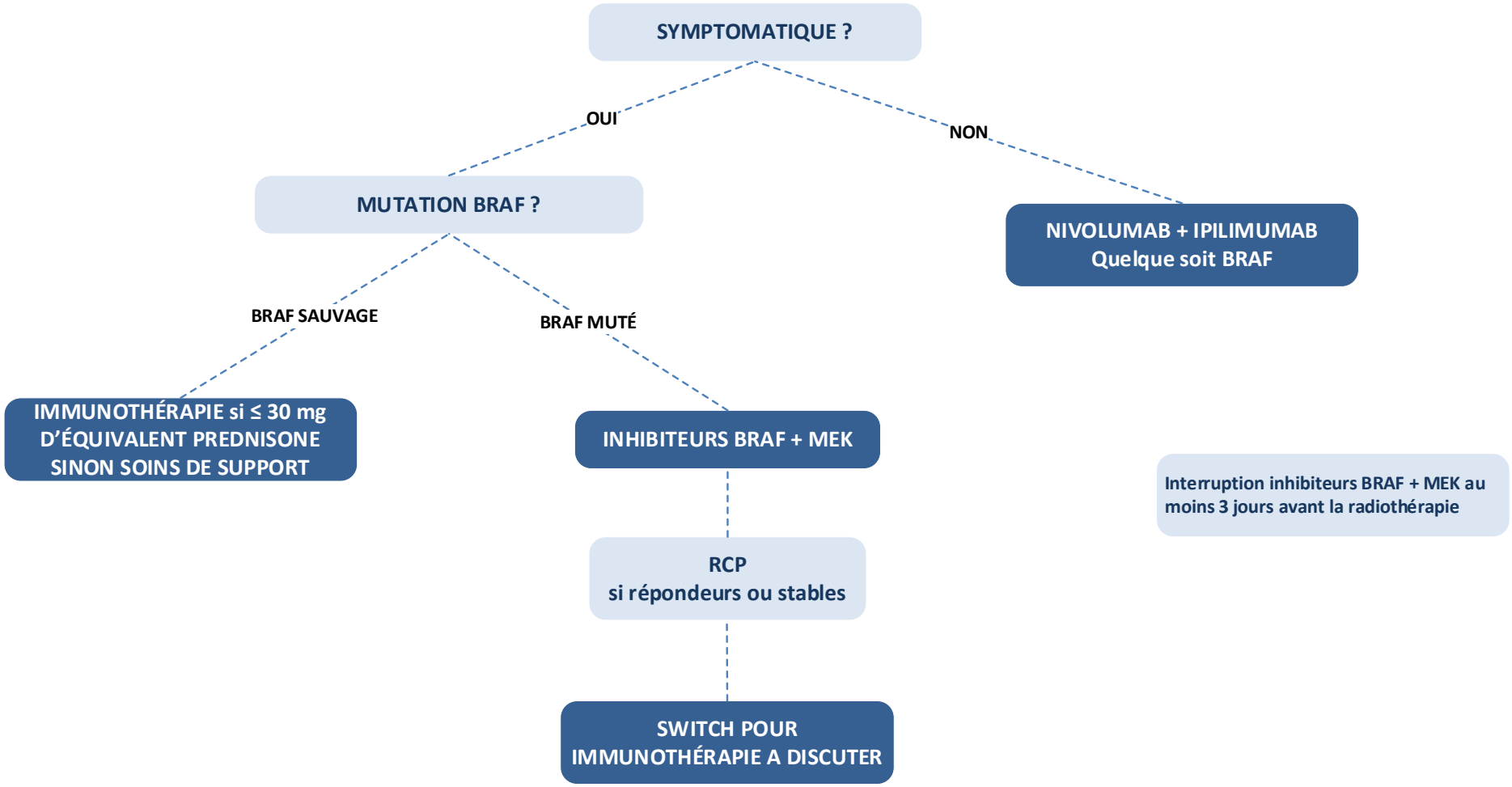
- Examen clinique trimestriel
- TDM cérébrale trimestrielle pendant 1 ans puis biannuelle

Tableau M.5
Traitement des métastases cérébrales d'un mélanome
(Extrait du thésaurus GROUM)

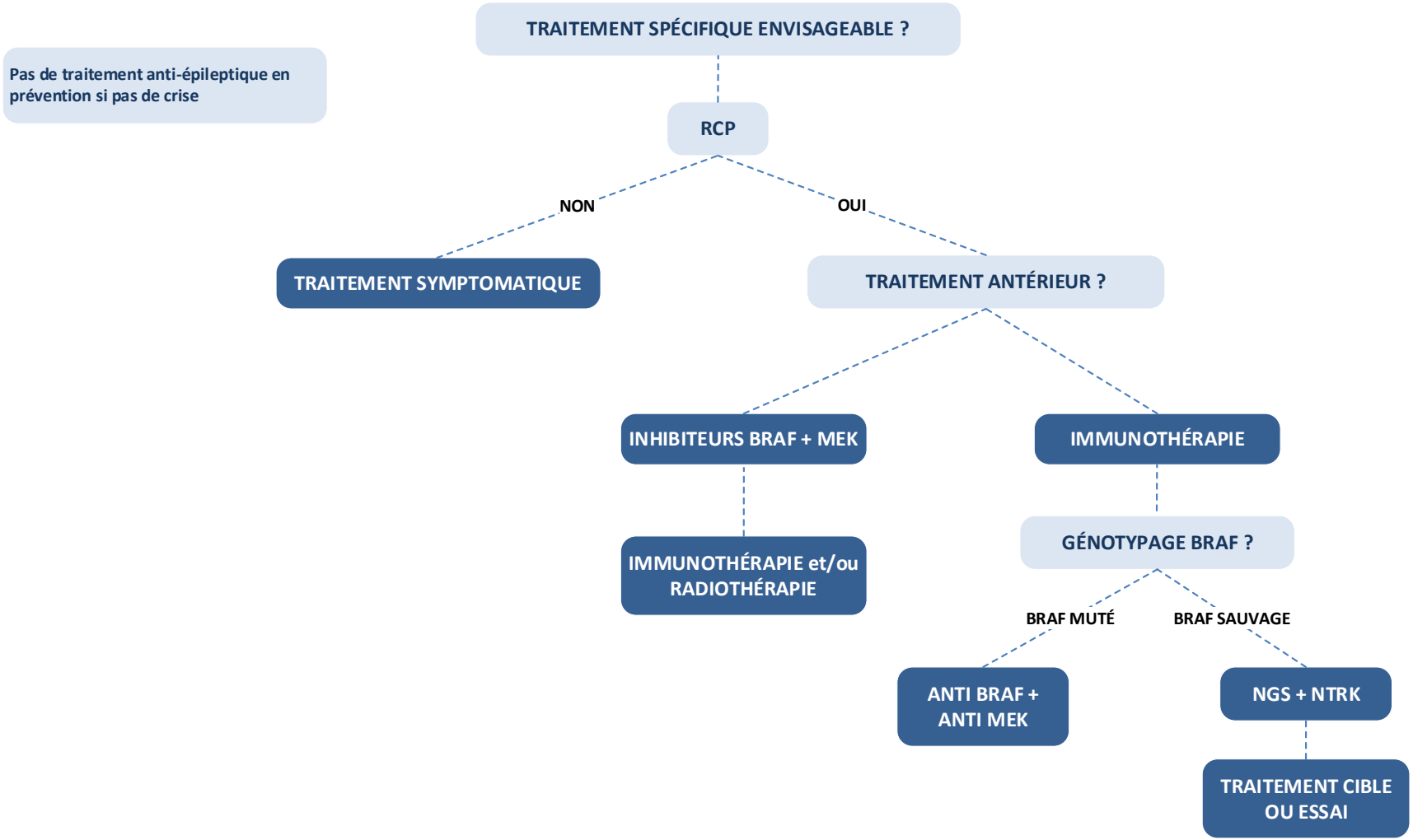
TRAITEMENT LOCAL D'UN MÉLANOME AVEC MÉTASTASES CÉRÉBRALES SANS ATTEINTE EXTRACÉRÉBRALE
Tableau M.20

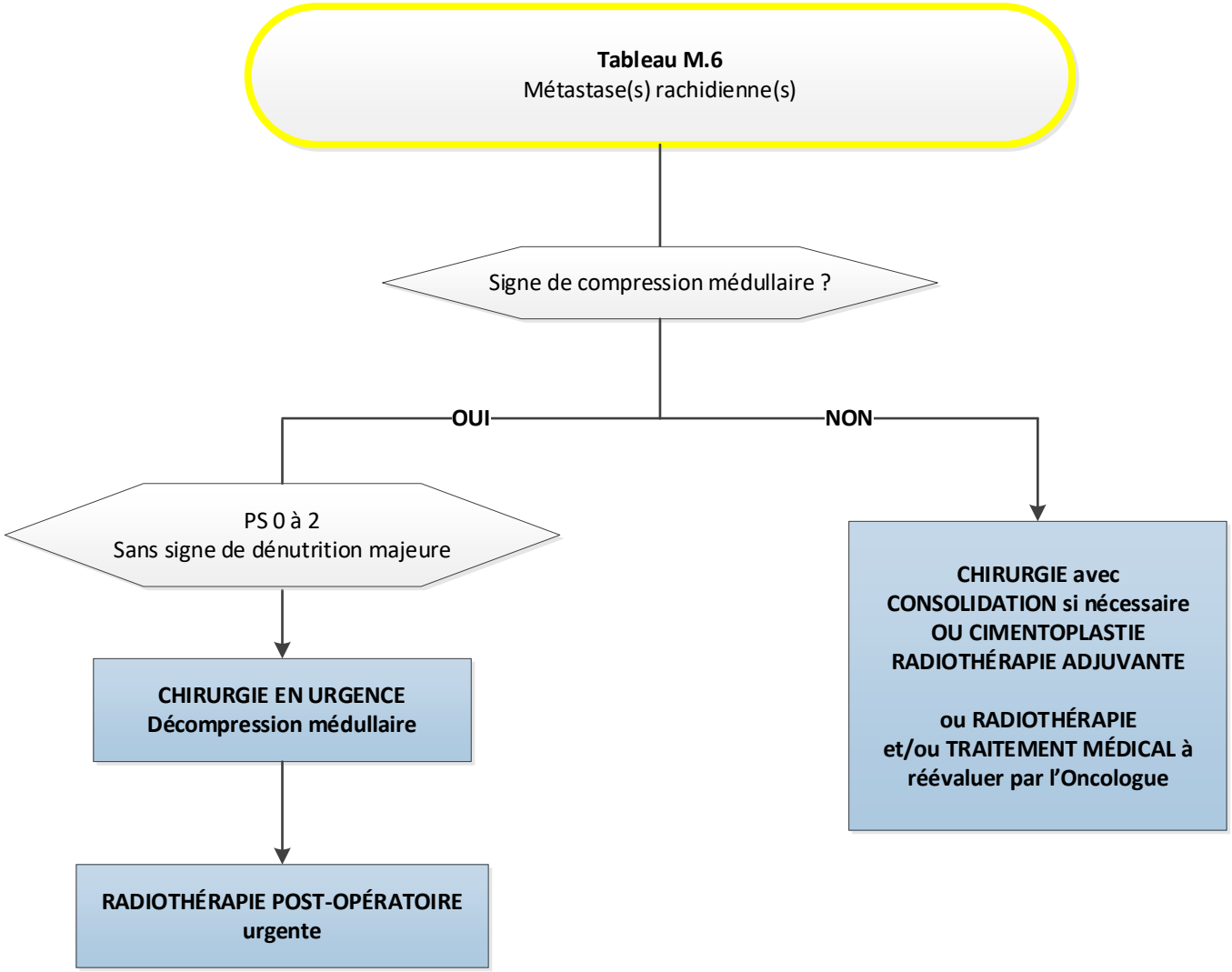


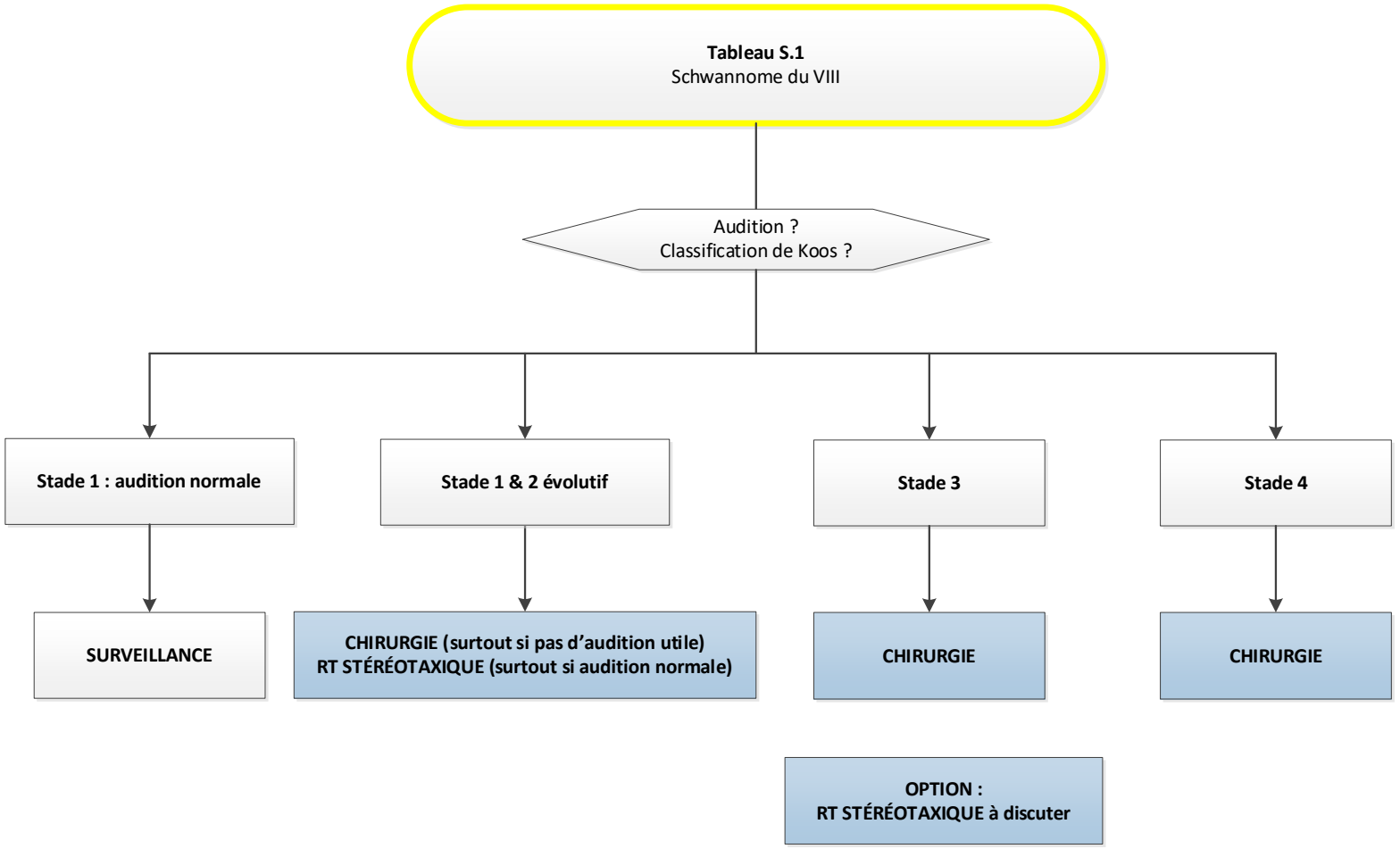
TRAITEMENT SYSTÉMIQUE D'UN MÉLANOME AVEC MÉTASTASES CÉRÉBRALES MULTIPLES
Tableau M.21



TRAITEMENT DE 2ème INTENTION D'UN MÉLANOME AVEC MÉTASTASES CÉRÉBRALES
Tableau M.22




Tableau M.6
Métastase(s) rachidienne(s)
Signe de compression médullaire ?
OUI
NON
PS 0 à 2
Sans signe de dénutrition majeure
CHIRURGIE EN URGENCE
Décompression médullaire
RADIOTHÉRAPIE POST-OPÉRATOIRE
urgente
CHIRURGIE avec
CONSOLIDATION si nécessaire
OU CIMENTOPLASTIE
RADIOTHÉRAPIE ADJUVANTE
ou RADIOTHÉRAPIE
et/ou TRAITEMENT MÉDICAL à
réévaluer par l'Oncologue



Classification GARDNER-ROBERTSON

- **Grade 1 : SAT ≥ 30 dB et SV ≥ 70**
- **Grade 2 : 30 < SAT ≤ 50 et 50 ≤ SV < 70**
- **Grade 3 : 50 < SAT ≤ 90 et 5 ≤ SV < 50**
- **Grade 4 : SAT > 90 ET 1 ≤ SV < 5**

Classification de Koos :

- **Stade 1 : tumeur intracanalaire, limitée exclusivement au conduit auditif interne.**
- **Stade 2 : tumeur débordant le conduit auditif interne et ne touchant pas le tronc cérébral**
- **Stade 3 : tumeur touchant le tronc cérébral sans compression (pas de déviation du 4ème ventricule)**

ANNEXES TECHNIQUES : TUMEURS CEREBRALES

I ANNEXES DIAGNOSTIQUES ET GENERALES

D - ANNEXES DIAGNOSTIQUES

- D.1 Classification histologique OMS des tumeurs du Système Nerveux Central 2021
- D.2 Imagerie par Résonance Magnétique cérébrale
- D.3 Neurofibromatose de type 1
- D.4 Evaluation d'un enfant atteint de neurofibromatose de type 1
- D.5 Evaluation d'un adulte atteint de neurofibromatose de type 1
- D.6 Classification RPA (*Recursive Partitioning Analysis*)
- D.7. Classification pour Schwannome
- D.8 Oncodage pour les patients de plus 75 ans

ANNEXE D.1 : CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE OMS DES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL (2021)

Neuro-Oncology
23(8), 1231-1251, 2021 / doi :10.1093/neuonc/noab106 / Advance Access date 29 June 2021

OMS 2021

Gliomes, tumeurs glioneuronales et neuronales
• Gliomes diffus de l'adulte
Astrocytome, IDH-muté
Oligodendrogliome, IDH-muté et 1p/19q-codélété
Glioblastome, IDH-non-muté
• Gliomes diffus pédiatriques de bas grade
Astrocytome diffus, avec altération de MYB ou MYBL1
Gliome angiocentrique
Tumeur neuro-épithéliale polymorphe de bas grade du sujet jeune (PLNTY)
Gliome diffus de bas grade avec altération de la voie des MAP Kinases
• Gliomes diffus pédiatriques de haut grade
Gliome diffus de la ligne médiane, H3 K27-altéré
Gliome diffus hémisphérique, H3 G34-muté
Gliome diffus pédiatrique de haut grade H3- et IDH-non-muté
Gliome hémisphérique infantile
• Gliomes astrocytaires circonscrits
Astrocytome pilocytique
Astrocytome anaplasique avec aspects piloïdes
Xantho-astrocytome pléomorphe
Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire
Gliome chordoïde
Astroblastome, avec altération de MN1
• Tumeurs glioneuronales et neuronales
Gangliogliome
Gangliocytome
Gangliogliome desmoplasique infantile/astrocytome desmoplasique infantile (DIG/DIA)
Tumeur neuro-épithéliale dysembryoplasique
Tumeur glioneuronale avec des aspects oligo-like et des clusters de noyaux (DGONC)
Tumeur glioneuronale papillaire
Tumeur glioneuronale à rosettes (RGNT)
Tumeur glioneuronale myxoïde
Tumeur glioneuronale leptoméningée diffuse (DLGNT)
Tumeur neuronale multinodulaire et vacuolisée (MVNT)
Gangliocytome dysplasique du cervelet (Maladie de Lhermitte-Duclos)
Neurocytome central
Neurocytome extra-ventriculaire
Liponeurocytome du cervelet

• **Tumeurs épendymaires**
Ependymome supra-tentoriel
Ependymoma supra-tentoriel, avec fusion ZFTA
Ependymoma supra-tentoriel, avec fusion YAP1
Ependymome de la fosse postérieure
Ependymome de la fosse postérieure groupe A (PFA)
Ependymome de la fosse postérieure groupe B (PFB)
Ependymome spinal
Ependymoma spinal avec amplification de MYCN
Ependymome myxopapillaire
Subépendymome
Tumeurs des plexus choroïdes
Papillome des plexus choroïdes
Papillome atypique des plexus choroïdes
Carcinome des plexus choroïdes
Tumeurs embryonnaires
• **Médulloblastomes**
Médulloblastome, WNT-activé
Médulloblastome, SHH-activé et TP53-non-muté
Médulloblastome, SHH-activé et TP53-muté
Médulloblastome, non-WNT/non-SHH
Médulloblastome défini histologiquement
• **Autres tumeurs embryonnaires du SNC**
Tumeur rhabdoïde térotoïde atypique (ATRT)
Tumeur neuro-épithéliale cribiforme (CRINET)
Tumeur embryonnaire avec rosettes multistratifiées (ETMR)
Neuroblastome du SNC FOXR2-activé
Tumeur embryonnaire du SNC avec BCOR ITD
Tumeur embryonnaire du SNC
Tumeurs du parenchyme pinéal
Pinéocytome
Tumeur du parenchyme pinéal de différenciation intermédiaire
Pinéoblastome
Tumeur papillaire de la région pinéale
Tumeur myxoïde desmoplasique de la région pinéale SMARCB1-muté

ANNEXE D.2 : IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE CEREBRALE

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) en clinique humaine utilise des ondes de radiofréquence pour exciter les noyaux d'hydrogène ; le retour à l'état basal entraîne des variations de signal retranscrites sous forme d'images.

L'IRM peut être réalisée en plusieurs occasions en neurooncologie :

- premier bilan devant un symptôme clinique (fosse postérieure) ;
- bilan préchirurgical d'opérabilité : IRM classique, IRM fonctionnelle ;
- repérage préchirurgical : neuronavigateur ;
- contrôle postopératoire précoce au mieux à J2, au maximum à J 5 ;
- centrage de radiothérapie ;
- surveillance d'un patient.

La technique classique de l'examen est la suivante :

- patient non à jeun ;
- réalisation de séquences axiales comparatives en Spin Echo T1, T2, T1 après injection IV de Gadolinium (0,1 mmol/kg en standard et 0,2 mmol/kg pour la recherche de métastase), en respectant un intervalle d'au moins 5 minutes entre l'injection et la réalisation de la 1ère série injectée ;
- 3 plans T1 injectés en bilan préopératoire et au moins 2 en suivi ;
- épaisseur des coupes de 5 mm en routine, couvrant tout l'encéphale ;
- obtention de 3 plans d'examen selon les repères neurochirurgicaux (axial selon l'axe CA-CP, coronal perpendiculaire à cet axe) ;
- séquence de diffusion avec calcul de l'ADC (abcès) ;
- d'autres séquences peuvent être utilisées : angioIRM, perfusion, spectroscopie, IRM fonctionnelle d'activation, en fonction de l'aspect tumoral, des appareillages et des protocoles de chaque site ;
- dans certaines tumeurs (épendymome, médulloblastome, germinome), nécessité d'une IRM médullaire (réinjection préférable) ;
- durée totale de l'examen : 20 à 30 minutes.

Certaines précautions sont nécessaires dans les cas suivants :

- contre-indications : pacemaker, éclat métallique intraoculaire, certains filtres cave, valves cardiaques, clips vasculaires, implants cochléaires, diabolos… selon la date de pose (liste exhaustive sur les sites d'IRM) ;
- limites : femme enceinte (1er trimestre), allaitement, claustrophobie, matériel d'orthodontie, pompe implantée, matériel orthopédique ferromagnétique posé récemment, valve réglable par aimantation ;
- le Gadolinium n'a pas d'AMM chez la femme enceinte.

Critère RANO d'évaluation :

Table 4. Summary of the Proposed RANO Response Criteria

Criterion	CR	PR	SD	PD
T1 gadolinium enhancing disease	None	≥ 50% ↓	< 50% ↓ but < 25% ↑	≥ 25% ↑*
T2/FLAIR	Stable or ↓	Stable or ↓	Stable or ↓	↑*
New lesion	None	None	None	Present*
Corticosteroids	None	Stable or ↓	Stable or ↓	NA†
Clinical status	Stable or ↑	Stable or ↑	Stable or ↑	↓*
Requirement for response	All	All	All	Any*

Abbreviations: RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; NA, not applicable.
*Progression occurs when this criterion is present.
†Increase in corticosteroids alone will not be taken into account in determining progression in the absence of persistent clinical deterioration.

ANNEXE D.3 : NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1

La neurofibromatose 1 (NF1) représente 95% des neurofibromatoses ; c'est une maladie autosomique dominante à pénétrance complète à l'âge de 8 ans mais il existe une différence d'expression considérable au sein d'une même famille. Le gène NF1 est situé sur le chromosome 17 et son produit est la neurofibromine.

Les critères diagnostiques de NF1 sont rencontrés chez un individu si 2 ou plus des critères suivants sont trouvés :

- 6 taches café au lait ou plus de plus de 5 mm dans leur plus grand diamètre chez des individus prépubertaires et de plus de 15 mm chez des individus pubères ;
- 2 neurofibromes ou plus de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme ;
- des lentigines (« éphélides ») axillaires ou inguinales ;
- un gliome des voies optiques (GVO) ;
- 2 nodules de Lisch ou plus (hamartomes iriens) ;
- une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose ;
- un parent du premier degré (parent, fratrie ou enfant) atteint de NF1 suivant les critères précédents.

50% des tumeurs associées à la NF1 sont des tumeurs du système nerveux central :

- Le GVO est la tumeur cérébrale la plus fréquente au cours de la NF1 (15%) : il se révèle généralement par une baisse uni ou bilatérale de l'acuité visuelle. Il est souvent non évolutif et ne doit être traité que s'il est symptomatique et évolutif. En cas de diagnostic de NF1, une IRM cérébrale doit être effectuée avant l'âge de 6 ans et après 6 ans, seul un examen clinique ophtalmologique est nécessaire. A l'inverse, tout diagnostic de GVO implique la recherche d'une NF1 ;
- Astrocytomes, médulloblastomes, épendymomes, méningiomes, glioblastomes.

Les autres complications neurooncologiques de la NF1 sont :

- La Tumeur Maligne des Gaines Nerveuses Périphériques (TMGNP) est la principale complication de la NF1 à l'âge adulte : ainsi toute modification clinique récente et rapide d'un neurofibrome doit conduire à une épineurotomie décompressive et une biopsie interfasciculaire. La localisation axiale, la taille supérieure à 10 cm, une irradiation antérieure ou une neurofibromatose sont des facteurs pronostiques défavorables.
- « Objets Brillants Non Identifiés », hydrocéphalie, neurofibromes nodulaires.

ANNEXE D.4 : EVALUATION D'UN ENFANT ATTEINT DE NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1

Evaluation initiale :

- Interrogatoire et examen de la famille : arbre généalogique, recherche de sujets atteints ;
- Examen clinique complet :
  - Poids, taille, périmètre crânien, pression artérielle,
  - Examen neurologique : mouvements anormaux,
  - Examen dermatologique : taches café au lait, éphélides, neurofibromes sous-cutanés, neurofibromes plexiformes (taille, évolutivité),
  - Examen orthopédique : cyphoscoliose,
  - Examen endocrinologique : anomalies pubertaires,
  - Examen abdominal,
- Examen ophtalmologique : acuité visuelle, lampe à fente, fond d'œil, champ visuel ;
- Evaluation des troubles de l'apprentissage ;
- Imagerie par résonance magnétique cérébrale systématique avant 6 ans : dépistage du gliome des voies optiques ;
- Examens complémentaires si anomalies cliniques ;
- Information de la famille : pronostic, conseil génétique, éducation, résultats d'éventuels examens complémentaires.

Evaluation annuelle systématique :

- Examen clinique complet (cf. supra) ;
- Recherche de signes de complications selon l'âge du patient ;
- Examen ophtalmologique ;
- Evaluation des troubles de l'apprentissage.

ANNEXE D.5 : EVALUATION D'UN ADULTE ATTEINT DE NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1

Interrogatoire :

- Antécédents familiaux et enquête familiale (examen initial) ;
- Céphalées ;
- Gêne esthétique ;
- Douleurs.

Examen clinique :

- Recherche des critères diagnostiques de neurofibromatose de type 1 (examen initial) ;
- Mesure de la pression artérielle ;
- Existence de neurofibromes plexiformes : taille, évolutivité ;
- Neurofibromes cutanés gênant esthétiquement ;
- Existence de neurofibromes sous-cutanés : douleurs, taille, évolutivité ;
- Existence d'une masse évolutive : cutanée ou intra-abdominale ;
- Examen neurologique.

Dialogue :

- Explication répétée de la maladie, notamment en cas de prescription d'examens complémentaires ;
- Réponses aux questions du patient et de la famille ;
- Explications du résultat d'éventuels examens complémentaires ;
- Conseil génétique
- Visite conseillée :
  - Tous les ans chez le médecin traitant,
  - Tous les 2 ans auprès d'une structure multidisciplinaire spécialisée dans la maladie.

ANNEXE D.6 : CLASSIFICATION RPA (*RECURSIVE PARTITIONING ANALYSIS*)

	Classe RPA	RTOG (originale)	EORTC (adaptée)
III	Age, années Type tumoral Etat mental Etat général ----------*ou*---------- Age, années Type tumoral Etat général	< 50 Astrocytome anaplasique Anormal ---------- < 50 Glioblastome IK = 90-100	< 50 Glioblastome multiforme OMS = 0 ----------
IV	Age, années Type tumoral Etat général ----------*ou*---------- Age, années Type tumoral Etat général Type de traitement Etat mental ----------*ou*---------- Age, années Type tumoral Etat mental Type de traitement	< 50 Glioblastome multiforme IK < 90 ---------- ≥ 50 Astrocytome anaplasique IK = 70-100 ≤ 3 mois de la date des 1er signes au début du traitement ---------- ≥ 50 Glioblastome multiforme Bonne fonction neurologique Résection chirurgicale	< 50 Glioblastome multiforme OMS = 1-2 ---------- ≥ 50 Glioblastome multiforme Chirurgie complète/partielle MMSE ≥ 27 ----------
V	Age, années Type tumoral Etat général Etat mental Type de traitement ----------*ou*---------- Age, années Type tumoral Etat général Etat mental	≥ 50 Glioblastome multiforme IK = 70-100 Impossibilité de travailler Radiothérapie ≥ 54,4 Gy ---------- ≥ 50 Glioblastome multiforme IK < 70 Normal	≥ 50 Glioblastome multiforme MMSE < 27 Biopsie ----------

RPA, *Recursive Partitioning Analysis* ; RTOG, *Radiation Therapy Oncology Group ;* EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* ; OMS, Organisation Mondiale de la Santé ; IK, Index de Karnofsky ; MMSE, *Mini-Mental Status Examination*.

ANNEXE D.7 : CLASSIFICATION SCHWANNOME

Classification House et Brackman :

- Grade 1 : fonction normale
- Grade 2 : asymétrie discrète
- Grade 3 : asymétrie évidente ne défigurant pas le sujet lors mimique, syncinésie possible, fermeture palpébrale complète à l'effort, faiblesse légère ou modérée labiale et frontale
- Grade 4 : asymétrie sévère défigurant le sujet lors mimique, fermeture palpébrale incomplète à l'effort, spasmes et/ou syncinésies sévères, absence de mouvement au niveau du front, asymétrie labiale
- Grade 5 : asymétrie au repos et mouvements à peine perceptibles
- Grade 6 : paralysie faciale complète (contraction impossible).

Classification Gardner-Robertson

- Grade 1 : SAT ≥ 30 dB et SV≥70
- Grade 2 : 30< SAT≤ 50 et 50 ≤ SV< 70
- Grade 3 : 50 < SAT ≤90 et 5 ≤ SV < 50
- Grade 4 : SAT > 90 et 1 ≤ SV < 5
- Grade 5 : cophose

Classification de KOOS :

- **Stade 1 :** Tumeur intracanalaire, limitée exclusivement au conduit auditif interne.
- **Stade 2 :** Tumeur débordant le conduit auditif interne et ne touchant pas le tronc cérébral.
- **Stade 3 :** Tumeur touchant le tronc cérébral sans compression (pas de déviation du 4ème ventricule).
- **Stade 4 :** Tumeur comprimant le tronc cérébral.

ANNEXE D.8 : ONCODAGE POUR LES PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS

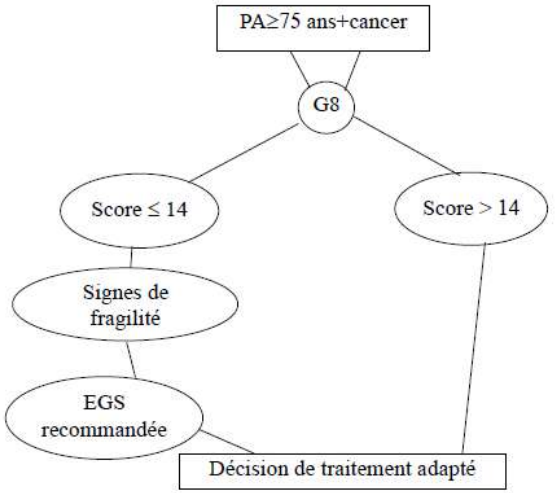
GRILLE ONCODAGE ou G8 = outil de dépistage de la fragilité des personnes âgées de 75 ans et plus atteintes d'un cancer

DATE DU DEPISTAGE : _____
NOM : _____ **PRENOM** : _____
DATE DE NAISSANCE : /__/__/____/
PATHOLOGIE :
LIEU : _____
EFFECTUEE PAR (fonction) : _____
G8 avant Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) OUI □ NON □

QUESTIONS	REPONSES POSSIBLES	SCORE
Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie	0 1 2
Perte de poids (< 3 mois)	Perte de poids > 3kg Ne sait pas Perte de poids entre 1 et 3kg Pas de perte de poids	0 1 2 3
Motricité	Du lit au fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile	0 1 2
Problèmes neuropsychologiques	Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de problèmes psychologiques	0 1 2
Indice de Masse Corporelle IMC = [poids] /[taille]²en kg par m² Poids = kg Taille = m IMC = [ ]/[ ]² =	IMC < 19 19 ≤ IMC < 21 21 ≤ IMC < 23 IMC ≥ 23	0 1 2 3
Prend plus de 3 médicaments	Oui Non	0 1
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	Moins bonne Ne sait pas Aussi bonne Meilleure	0 0,5 1 2
Age	> 85 ans 80-85 ans < 80ans	0 1 2
SCORE/17		

Outil d'évaluation simple et rapide coté de 0 à 17, pouvant être rempli par du personnel médical ou paramédical en consultation, dans les services de soins ou en extra hospitalier.

Si le résultat du G8 est inférieur ou égal à 14, il est recommandé de demander une EGS (Evaluation Gériatrique Standardisée)



EGS DEMANDEE : OUI □ NON □

II ANNEXES THERAPEUTIQUES

T.1 Chimiothérapie par Lomustine (Belustine®)
T.2 Chimiothérapie par Carmustine (Bicnu®)
T.3 Chimiothérapie par Procarbazine (Natulan®) + Lomustine (Belustine®) + Vincristine (Oncovin®) [Protocole PCV]
T.4 Chimiothérapie par Témozolomide (Temodal®)
T.5 Radiochimiothérapie concomitante avec Témozolomide (Temodal®)
T.6 PNET HR + 5
T.7 PNET 5 MB

ANNEXE T.1 : CHIMIOTHERAPIE PAR LOMUSTINE (BELUSTINE®)

La Lomustine (BELUSTINE®) ou CCNU est indiquée dans le traitement des tumeurs cérébrales primitives ou secondaires.

Elle peut s'administrer seule ou associée à d'autres cytotoxiques, notamment la Procarbazine et la Vincristine [*cf. Annexe T.4 : Chimiothérapie par Procarbazine (NATULAN®) + Lomustine (BELUSTINE®) + Vincristine (ONCOVIN®) [PROTOCOLE PCV]*].

L'administration se fait :

- en une prise unique PO, à la posologie de 90 à 11O mg/m² tous les 42 jours (6 semaines) ;
- sous forme de gélules de 40 mg à ne pas ouvrir, disponibles seulement en pharmacie hospitalière ;
- le soir au coucher ou 3 heures après un repas ;
- 30 à 45 mn après un traitement antiémétique par sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc…) à poursuivre pendant 24 à 36 heures ;
- en évitant (contre-indications) : grossesse (nécessité d'une contraception), allaitement, association à des médicaments anti-ulcéreux à base de cimétidine, vaccins vivants atténués.

Les effets secondaires sont les suivants :

- toxicité capillaire : pas ou peu d'alopécie ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements d'intensité modérée (vérifier l'absence de vomissement des gélules venant d'être ingérées), survenant 3 à 6 heures après la prise et disparaissant en 24 à 36 heures, stomatite et mucite nécessitant une bonne hygiène buccale ;
- toxicité hématologique : leucopénie et surtout thrombopénie dose-dépendante, cumulative et retardée (nadir entre J21 et J28 voire J56), impliquant une surveillance de la NFP avant chaque cycle (chimiothérapie possible si PNN ≥ 1 500/mm^3 et PL ≥ 100 000/mm^3 – dans le cas contraire, le traitement doit être reculé d'une semaine), pouvant justifier une réduction de la posologie, voire une interruption du traitement et nécessitant une transfusion plaquettaire en dessous de 30 000 plaquettes/mm^3 ;
- toxicité pulmonaire : rare, pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire, cumulative au-dessus de 1 000 mg/m² ;
- toxicité rénale : rare, cumulative au-delà de 1 400 mg/m², impliquant une surveillance de la créatininémie tous les 2 cycles ;
- toxicité hépatique : rare, augmentation des transaminases, impliquant une surveillance des transaminases tous les 2 cycles ;
- toxicité carcinologique : leucémogène.

ANNEXE T.2 : CHIMIOTHERAPIE PAR CARMUSTINE (BICNU®)

La carmustine (BICNU®) ou BCNU est indiquée dans le traitement des tumeurs cérébrales primitives.

Elle s'administre généralement en monothérapie, en une injection IV, tous les 42 jours (6 semaines) à la posologie de :

- 150 mg/m² en cas de chimiothérapie antérieure ;
- 200 mg/m² en l'absence de chimiothérapie antérieure ;
- les autres schémas (100 mg/m² à J1 toutes les 4 semaines ou 80 mg/m² à J1J2J3 toutes les 6 semaines) ne sont pas validés par la SNOB.

L'administration se déroule de la façon suivante :

- support de rinçage : 250 ml de GLUCOSE 5% injectable ;
- 30 mg de métoclopramide (PRIMPERAN®) ou une ampoule d'un sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc…) en IVL ;
- 120 mg de SOLUMEDROL® ou d'un corticostéroïde équivalent en IVD ;
- BICNU® reconstitué dans 100 à 250 ml de GLUCOSE 5% ou de NACL 0,9%, dans un flacon en verre, à perfuser à l'abri de la lumière en 1 à 2 heures.

Les effets secondaires sont les suivants :

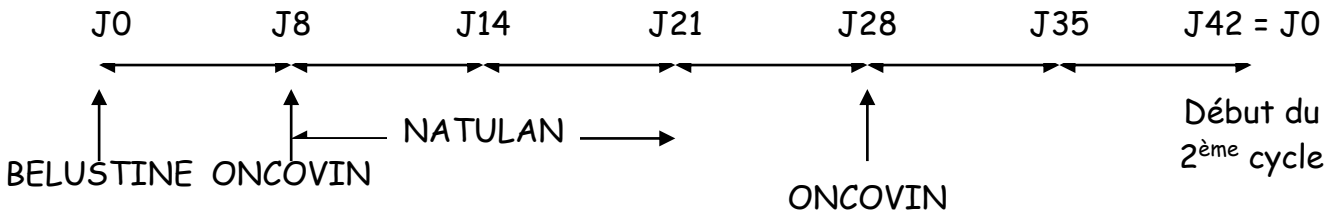
- toxicité capillaire : pas ou peu d'alopécie ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements d'intensité modérée survenant 24 à 48 heures après l'injection, stomatite et mucite nécessitant une bonne hygiène buccale ;
- toxicité hématologique : leucopénie et surtout thrombopénie dose-dépendante, cumulative, parfois retardée (nadir entre J21 et J30), impliquant une surveillance de la NFP avant chaque cycle (chimiothérapie possible si PNN ≥ 1500/mm^3 et plaquettes ≥ 100 000/mm^3 – dans le cas contraire, le traitement doit être reculé d'une semaine -), pouvant justifier une réduction de la posologie, voire une interruption du traitement et nécessitant une transfusion plaquettaire en dessous de 30 000 plaquettes/mm^3 ;
- toxicité locale : veinite nécessitant un ralentissement du débit de perfusion en cas de douleur au niveau d'une veine périphérique après avoir vérifié l'absence d'extravasation (en cas d'extravasation, injection de 5 ml de bicarbonate de sodium 8,4%) ;
- toxicité allergique : réaction d'hypersensibilité, sous forme d'une rougeur et d'une sensation de brûlure cutanée intense, prévenue par une perfusion lente, à traiter par antihistaminiques (1 ampoule de POLARAMINE®) et corticostéroïdes (120 mg de SOLUMEDROL® ou équivalent) ;
- toxicité pulmonaire : rare, pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire, cumulative au-dessus de 1200 mg/m^2 ;
- toxicité hépatique : rare, augmentation des transaminases, maladie veino-occlusive, impliquant une surveillance des transaminases tous les 2 cycles ;
- toxicité rénale : rare, impliquant une surveillance de la créatininémie tous les 2 cycles ;
- toxicité carcinologique : leucémogène (leucémie aiguë secondaire, syndromes myélodysplasiques).

ANNEXE T.3 : CHIMIOTHERAPIE PAR PROCARBAZINE (NATULAN®) + LOMUSTINE (BELUSTINE®) + VINCRISTINE (ONCOVIN®) [PROTOCOLE PCV]

La chimiothérapie selon le protocole PCV est indiquée dans le traitement :

- des astrocytomes, des oligodendrogliomes et des oligoastrocytomes ;
- anaplasiques et de bas grade ;
- en adjuvant (après exérèse complète ou incomplète) et en récidive.

Le schéma d'administration est le suivant :



- BELUSTINE® :
  - en une prise unique PO, à la posologie de 110 mg/m², tous les 42 jours (6 semaines) ;
  - sous forme de gélules de 40 mg à ne pas ouvrir, disponibles seulement en pharmacie hospitalière ;
  - le soir au coucher ou 3 heures après un repas ;
  - 30 à 45 mn après un traitement antiémétique par sétron oral (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc…) à poursuivre pendant 24 à 36 heures.
- ONCOVIN® (hors AMM) :
  - support de rinçage : 50 ml de GLUCOSE 5% injectable ;
  - 10 mg de métoclopramide (PRIMPERAN®) ou une ampoule injectable d'un sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc…) en IVL ;
  - ONCOVIN® : 1,4 mg/m² IVD sans dépasser 2 mg/injection (1,5 mg chez les sujets âgés), à J8 et J29.
- NATULAN® :
  - en une prise PO, à la posologie de 60 mg/m², de J8 à J21 ;
  - sous forme de gélules de 50 mg à ne pas ouvrir, disponibles en pharmacie de ville ;
  - le soir au coucher ;
  - associé à un traitement antiémétique par métoclopramide (PRIMPERAN®, ANAUSIN®, PROKYNIL®, etc…) pendant les 2 semaines.
- en évitant : grossesse, allaitement, association à des médicaments anti-ulcéreux à base de cimétidine, vaccins vivants atténués, itraconazole (contre-indications), IMAO, antidépresseurs tricycliques, aliments riches en tyramine et histamine (certains fromages, plats exotiques, etc… : risque de réactions hypertensives), alcool (effet antabuse).

Les effets secondaires sont les suivants :

- toxicité capillaire : alopécie rare et modérée avec l'ONCOVIN® (utilisation du casque réfrigérant déconseillée) ;

- toxicité digestive : nausées et vomissements d'intensité généralement modérée (vérifier l'absence de vomissement des gélules de BELUSTINE® ou de NATULAN® venant d'être ingérées), diminués par la prise au coucher (+/- intérêt d'un hypnotique), stomatite et mucite nécessitant une bonne hygiène buccale (+/- salive artificielle), constipation prévenue par l'utilisation de laxatifs pouvant nécessiter une réduction de posologie de l'ONCOVIN®, iléus paralytique à traiter par 20 mg de métoclopramide (PRIMPERAN®) toutes les 4 heures et imposant l'arrêt de l'ONCOVIN® ;
- toxicité hématologique : leuconeutropénie et surtout thrombopénie dose-dépendante, cumulative et retardée (nadir entre J21 et J28 voire J56), impliquant une surveillance de la NFP avant chaque cycle (chimiothérapie possible si PNN $\geq$ 1 500/mm^3 et plaquettes $\geq$ 100 000/mm^3 - dans le cas contraire, le traitement doit être reculé d'une semaine et la posologie diminuée de 25% si décalage > 15 jours +/- arrêt de la BELUSTINE®) et hebdomadaire entre J21 et J42, nécessitant une transfusion plaquettaire en dessous de 30 000 plaquettes/mm^3 ;
- toxicité locale : extravasation (ONCOVIN®) imposant une injection strictement IV, l'absence d'injection au moindre doute et la pose d'une voie veineuse centrale en cas d'abord veineux difficile ;
- toxicité allergique : rash cutané maculo-papuleux, pneumopathie intersticielle, souvent au 2ème cycle de NATULAN®, imposant un traitement antihistaminique et l'arrêt définitif du NATULAN®, hyeréosiniphilie ;
- toxicité neurologique : myalgies (douleurs maxillaires) et neuropathie sensitive (paresthésies) liées à l'ONCOVIN®, cumulatives, troubles cognitifs (vertige, désorientation, confusion, somnolence, agitation, céphalées, ataxie, hallucinations, psychose), souvent chez le sujet âgé, à traiter par Vitamine B1, réversibles à l'arrêt du NATULAN® ;
- toxicité pulmonaire : rare, pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire, cumulative au-dessus de 1 000 mg/m² de BELUSTINE® ;
- toxicité rénale : rare, cumulative au-delà de 1400 mg/m² de BELUSTINE®, justifiant une créatininémie avant chaque cycle et une adaptation de la posologie du NATULAN® en cas d'insuffisance rénale ;
- toxicité hépatique : rare, augmentation des transaminases, justifiant une biologie hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, bilirubine) avant chaque cycle et un ajustement de la posologie de l'ONCOVIN® en cas de cholestase.
- toxicité gonadique : stérilité, azoospermie, aménorrhée (NATULAN®), justifiant un prélèvement de sperme avant le début du traitement ;
- toxicité carcinologique : myélodysplasies, leucémies (NATULAN®).

ANNEXE T.4 : CHIMIOTHÉRAPIE PAR TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®)

Le Témozolomide (TEMODAL®) est indiqué :

- dans les glioblastomes nouvellement diagnostiqués en association avec la radiothérapie puis en traitement en monothérapie [*cf. Annexe T.9 : Radiochimiothérapie concomitante avec Témozolomide (Témodal®)*] ;
- dans les tumeurs gliales de haut grade progressant ou récidivant après un traitement standard.

Le traitement par Témozolomide s'administre en monothérapie, par voie orale, à raison d'une prise par jour pendant 5 jours tous les 28 jours (4 semaines) à la posologie de :

- 150 mg/m²/jour de J1 à J5 lors du 1er cycle en cas de chimiothérapie antérieure ;
- 200 mg/m²/j lors des cycles suivants (J28) en l'absence de toxicité hématologique de grade 3-4.

L'administration se fait :

- sous forme de gélules de 5, 20, 100 et 250 mg à ne pas ouvrir, disponibles seulement en pharmacie hospitalière ;
- avec un verre d'eau, le soir au coucher ;
- 30 à 60 mn après un traitement antiémétique par sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc…) à poursuivre pendant les 5 jours du traitement ;
- en évitant (contre-indications) : grossesse (nécessité d'une contraception), allaitement, vaccins vivants atténués ;
- exceptionnellement, en cas de difficultés d'alimentation, les gélules peuvent être ouvertes (en évitant tout contact avec la peau et les muqueuses) et avalées dissoutes dans un verre de jus de fruit acide (jus de pomme).

Les effets secondaires sont les suivants :

- pas ou peu de toxicité capillaire ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements justifiant un traitement antiémétique par sétron (en cas de vomissement de la prise, ne pas administrer une seconde prise le même jour), diarrhée, constipation et anorexie plus rares ;
- toxicité hématologique : leuconeutropénie et thrombopénie impliquant une surveillance de la NFP avant chaque injection (chimiothérapie possible si PNN $\geq$ 1 500/mm^3 et PL $\geq$ 100 000/mm^3 - dans le cas contraire le traitement doit être reculé d'une semaine), pouvant justifier une transfusion plaquettaire (en dessous de 30 000 PL/mm^3), l'absence d'augmentation (après le 1er cycle) ou une réduction de la posologie ;
- toxicité allergique : dyspnée, fièvre, rash cutané, prurit, nécessitant alors une prémédication par antihistaminiques et corticoïdes, voire un arrêt du traitement en cas d'éruption grave ;
- toxicité générale : fatigue, vertiges, malaise, modification du goût, céphalées.

ANNEXE T.5 : RADIOCHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE AVEC TEMOZOLOMIDE (TEMODAL®)

Le Témozolomide (TEMODAL®) est indiqué dans les glioblastomes nouvellement diagnostiqués en association avec la radiothérapie puis en traitement en monothérapie.

Le traitement associe :

- une radiothérapie focalisée sur l'encéphale: 60 Gy en 30 fractions et 40 jours : [*cf. Annexe T.5 : Irradiation des tumeurs gliales de haut grade]* ;
- et une chimiothérapie par Témozolomide avec un traitement concomitant puis un traitement adjuvant.

Traitement concomitant :

- il consiste en l'administration de Témozolomide à raison de 75 mg/m^2 en une prise par jour par voie orale en continu pendant les 6 semaines de l'irradiation, y compris le week-end, une heure avant chaque séance les jours de radiothérapie, les 2 traitements débutant le même jour et étant effectués à la même heure d'un jour à l'autre ;
- la 1ère prise de Témozolomide doit se faire 30 à 60 mn après un traitement antiémétique par sétron (ZOPHREN®, KYTRIL®, etc…) et les suivantes après métoclopramide (PRIMPERAN®, ANAUSIN®) ou sétron si nécessaire ;
- il nécessite une prophylaxie des pneumopathies à *pneumocystis carinii* sous la forme d'un comprimé de Triméthoprime-Sulfaméthoxazole (BACTRIM FORTE®) 3 fois par semaine pendant 6 semaines ;
- la surveillance se fait par une NFP une fois par semaine, 2 fois par semaine en cas de toxicité hématologique de grade 2 ou 3 fois par semaine en cas de toxicité hématologique de grade 3-4 ;
- le Témozolomide doit être interrompu transitoirement si PNN < 1 500 et/ou PL < 100 000 jusqu'à normalisation (PNN ≥ 1 500 et PL ≥ 100 000) ou en cas de toxicité non hématologique de grade 2 (sauf alopécie, nausées et vomissements) jusqu'à retour à un grade 0 ou 1 ;
- le Témozolomide doit être interrompu définitivement si PNN < 500 et/ou PL < 10 000 ou en cas de toxicité non hématologique de grade 3 ou plus (sauf nausées et vomissements) ;
- si le Témozolomide est interrompu, la radiothérapie doit être poursuivie ;
- si la radiothérapie est interrompue transitoirement, le Témozolomide doit être poursuivi et si elle est définitivement stoppée, le Témozolomide doit être également arrêté.

Traitement d'entretien :

- il doit débuter 4 semaines après la fin du traitement concomitant ;
- il consiste en l'administration de Témozolomide par voie orale pendant 5 jours tous les 28 jours (4 semaines) pour un total de 6 cycles ;
- la posologie d'entretien est de 150 mg/m²/jour lors du 1er cycle et de 200 mg/m²/j lors des cycles suivants en l'absence de toxicité hématologique de grade 3-4 [*cf. Annexe T.5 : Chimiothérapie par Témozolomide (Témodal®)].*

Les effets secondaires sont les suivants : [*cf. Annexe T.5 : Chimiothérapie par Témozolomide (Témodal®)*].
L'évaluation par TDM ou IRM doit être effectuée 6 à 8 semaines après la fin du traitement concomitant, puis tous les 3 cycles de Témozolomide pendant le traitement d'entretien (soit environ tous les 3 mois).

ANNEXE T.6 : PNET HR + 5

Deux cures de VP16 / Carboplatine sont administrées à 3 semaines d'intervalle :

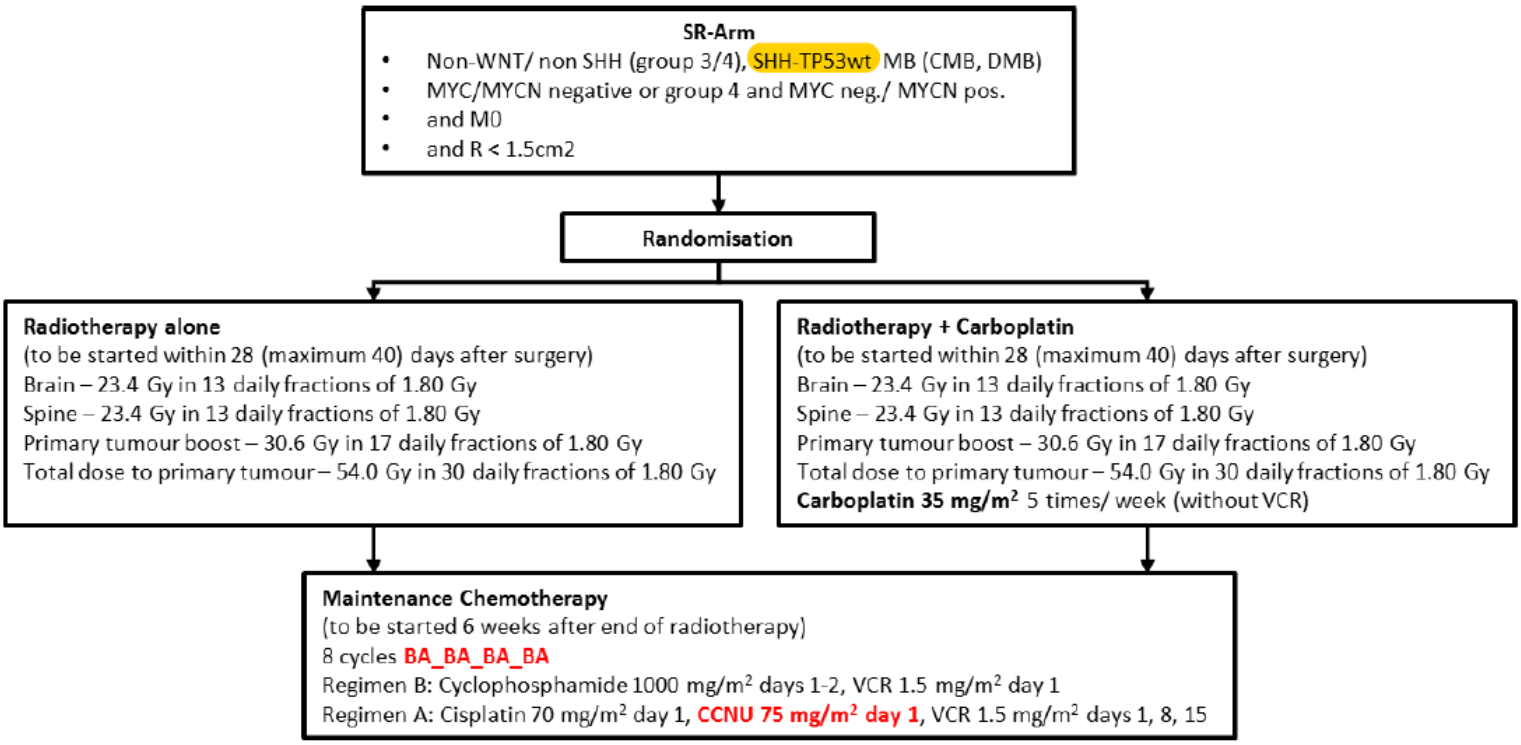
- VP16 : 100 mg/m²/j de J1 à J5
- Carboplatine : 160 mg/m2/j de J1 à J5

	J-3	J-2	J-1	J0
Thiotepa 200 mg/m²	X	X	X	
Hydratation 3 l /m²	X	X	X	
Réinjection des cellules souches (mini 3.10^6 CD34/kg)				X

RT : 54 Gy sur la fosse post ; 36 Gy en craniospinal
Temodal

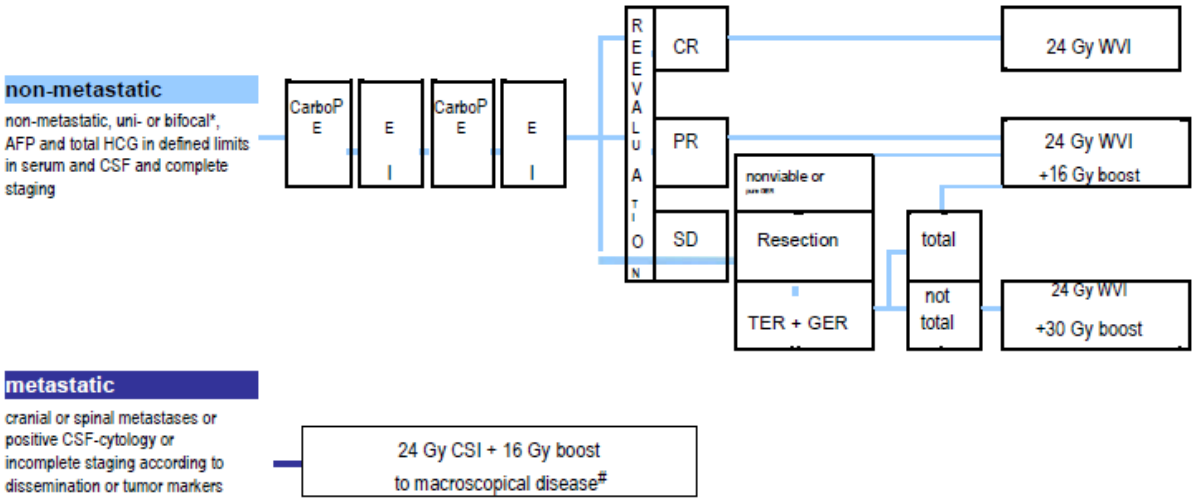
Le Temozolomide (Temodal®) sera administré par cycle de 5 jours à la posologie de 150 mg/m²/jour, tous les 28 jours. Six cycles au total sont prévus.

ANNEXE T.7 : PNET 5 MB



ANNEXE T.8 : SIOP CNS GCT II

Germinome



Courses 1 and 3

Carboplatin	600 mg/m²/day	day 1
Etoposide	100 mg/m²/day	days 1, 2, 3

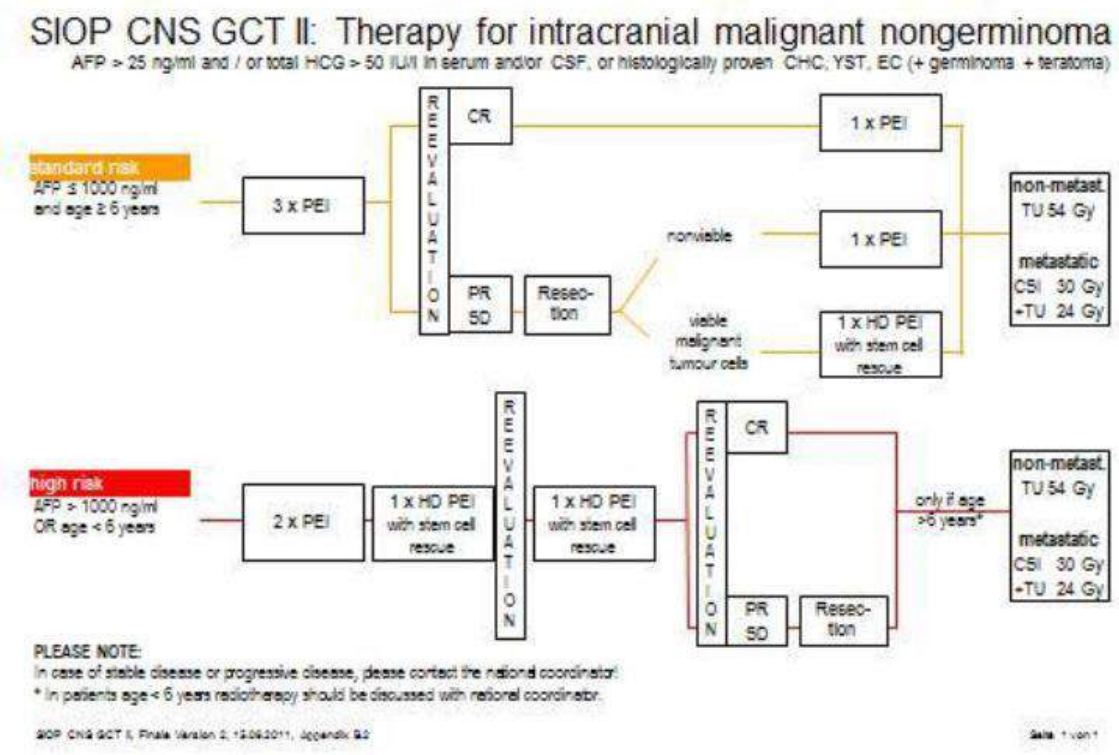
Courses 2 and 4

Ifosfamide	1800 mg/m²/day	days 1, 2, 3, 4, 5
Etoposide	100 mg/m²/day	days 1, 2, 3

Please note:

- The maximum dose of carboplatin is 1200 mg (equivalent to BSA 2m²)
- It is also possible to use etoposide phosphate instead of etoposide in equivalent dose. 114 mg etoposide phosphate equals 100 mg etoposide.
- Ifosfamide dosing and administration differ from those used in treatment of non-germinoma.
- Courses should be given at 21 day intervals, subject to count recovery.
- **Metastatic and incompletely staged germinoma do not receive chemotherapy in this protocol**

Pour les tumeurs non germinomateuses



Each course of PEI consists of:

Cisplatin	20 mg/m²/day	days 1, 2, 3, 4, 5
Etoposide	100 mg/m²/day	days 1, 2, 3
Ifosfamide	1500 mg/m²/day	days 1, 2, 3, 4, 5

Each course of high dose PEI consists of:

Cisplatin	20 mg/m²/day	days 1, 2, 3, 4, 5
Etoposide	**300** mg/m²/day	days 1, 2, 3, **4, 5**
Ifosfamide	**2000** mg/m²/day	days 1, 2, 3, 4, 5

ESSAIS CLINIQUES : TUMEURS CEREBRALES

E. 1 : Essai POLCA
E. 2 : Essai RSMA 2010
E. 3 : Essai TEMOTRAD
E. 4 : Essai POLO
E. 5 : Essai PLGG Mektric
E.6 : Essai LUMEN 1-MENINGIOME
E.7 : Essai E-LUMEN
E.8 : Essai BIOMÈDE-Gliome
E.9 : Essai ACSÉPEMIGATINIB

E.1 : ESSAI POLCA

Résumé : POLCA

Titre complet	**Essai randomisé évaluant le report de la radiothérapie initiale chez des patients atteints de tumeurs oligodendrogliales anaplasiques avec codélétion 1p/19q traités par chimiothérapie: essai POLCA**
Acronyme	POLCA
Investigateur coordonnateur	Pr Jean-Yves Delattre, Service Neurologie 2 Mazarin, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtriere, 75013 Paris, France
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	Les patients atteints de gliomes anaplasiques, avec codélétion 1p19q, traités par radiothérapie et chimiothérapie (PCV) présentent des risques de détérioration neurocognitive dans les années suivantes. Nous faisons l'hypothèse que retarder la réalisation du traitement par radiothérapie jusqu'à la progression tumorale pourrait réduire le risque de détérioration neurocognitive sans nuire à la survie globale.
Objectif et critère d'évaluation principal	Evaluer l'effet du report de la radiothérapie sur le temps de survie sans détérioration neurocognitive chez des patients atteints de tumeurs oligodendrogliales anaplasiques avec codélétion 1p/19q
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	• Evaluer la survie sans progression • Evaluer la survie globale • Evaluer l'évolution de la dégradation neurocognitive dans le temps. • Evaluer le délai d'apparition d'une dégradation neurocognitive sévère • comparer les performances cognitives des patients dans chaque bras à 3, 5, 7 et 10 ans. • Corréler la dégradation neurocognitive avec la santé, la qualité vie (QOL), l'anxiété, la dépression, la fatigue, la plainte cognitive et les activités de la vie quotidienne • Corréler les paramètres dosimétriques à l'évolution neurocognitive • Evaluer l'évolution de la qualité de vie • Evaluer le pourcentage de patients qui peuvent reprendre une activité professionnelle et la durée de cette activité. • Déterminer l'évolution de l'indice de Karnofsky et le délai avant détérioration de l'indice de Karnofsky à <70 • Réaliser des études translationnelles afin d'identifier des marqueurs moléculaires prédictifs et pronostiques • Evaluer le taux de réponse radiologique • Evaluer la toxicité
Schéma expérimental	Etude multicentrique randomisée
Population concernée	Patients avec un gliome anaplasique 1p/19q codélété
Critères d'inclusion	• La confirmation histologique de la tumeur anaplasique par une relecture centralisée

Polca, résumé V1.2 du 13 avril 2015

	• Tumeur co-deleted for 1p and 19q • Age ≥ 18 ans • Traité pat PCV • Tumeur nouvellement diagnostiquée (délai ≤ 3 mois depuis le diagnostic) • Patient capable et d'accord pour réaliser les évaluations neurocognitives et les échelles de qualité de vie. • Indice de Karnofsky ≥ 60 • Les valeurs de laboratoire obtenues ≤ 21 jours avant l'enregistrement suivantes: • Valeur absolue de polynucléaires neutrophiles ≥1500 /mm3 • Valeur absolue de plaquettes ≥ 100 000/ mm3 • Hemoglobinémie > *9.0 g/dL* • Bilirubine totale ≤ 1.5 x à la normale • SGOT (AST) ≤ 3 x à la normale • Test de grossesse urinaire ou sanguin négatifs pour les femmes en âge de procréer ≤ 7 jours avant l'inclusion. • signature du consentement éclairé.
	• Femmes enceintes ou allaitantes. • Hommes ou femmes en âge de procréer qui ne veulent pas utiliser une contraception appropriée au cours de cette étude et pour un maximum de 6 mois suivant la fin de la chimiothérapie. • Avoir reçu de la radiothérapie ou de la chimiothérapie pour une tumeur du système nerveux central antérieurement. • Maladies (comorbidités systémiques) concomitantes graves qui rendrait inadéquate l'entrée dans l'étude du patient ou entraverait de manière significative l'évaluation de la sécurité et de la toxicité des traitements prescrits. • Immunodépression grave (autre que celle liée aux stéroïdes concomitants). • Maladie intercurrente non contrôlée ou situations psychiatriques sévères/risques psycho-sociaux qui limiteraient le respect des exigences de l'étude. • Traitement par tout autre agent expérimental qui serait considéré comme un traitement pour la tumeur primitive. • Autre tumeur maligne dans les 5 ans avant l'inclusion. Exceptions: cancer de la peau non mélanique ou carcinome in situ du col de l'utérus. • Contre-indication au CCNU: hypersensibilité au CCNU, allergie au blé, association à une vaccination contre la fièvre jaune. • Contre-indication à la Procarbazine: insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère, hypersensibilité à la procarbazine, association à un vaccin contre la fièvre jaune • Contre-indication à la vincristine: hypersensibilité à la vincristine, trouble neuromusculaire (par exemple maladie de Charcot-Marie Tooth), insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique sévère.
Traitement(s) à l'essai	Groupe contrôle: radiothérapie suivie par 6 cycles de PCV Groupe expérimental: 6 cycles de PCV
Traitement de référence	- Radiothérapie : 59,4 Gy en 33 fractions de 1,8 Gy en utilisant

	la technique IMRT. - Les cycles de PCV sont de 6 semaines Chimiothérapie PCV est donné par: Jour 1: CCNU 110 mg / m^2 par voie orale; Jours 8 et 29: Vincristine 1,4 mg / m^2 IV; Jours 8 à 21: Procarbazine 60 mg / m^2 par voie orale
Autres actes ajoutés par la recherche	Les tests neurocognitifs seront effectués avant le début du traitement, puis tous les ans.
Risques ajoutés par la recherche	Pas de risques ajoutés
Déroulement pratique	Les tests neurocognitifs seront annuels et faits par un neuropsychologue certifié. L'examen clinique et l'IRM avec contraste : - tous les 3 mois pendant 2 ans, - puis tous les 6 mois jusqu'à la progression de la tumeur. La réponse tumorale sera évaluée à l'aide des critères RANO. La qualité de vie sera testée : - tous les 3 mois pendant 2 ans, - puis tous les 6 mois jusqu'à la progression de la tumeur. Après chaque examen clinique suite à la progression de la tumeur, les tests de la qualité de la vie et de l'IRM seront répétés tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois.
Nombre de sujets sélectionnés	Nombre maximum: 280 patients inclus à un taux annuel de 40, suivi jusqu'à la fin de l'étude (9 ans)
Nombre de centres	*35 (centres du réseau POLA)*
Durée de la recherche	La Durée d'inclusion est de 7 ans. La durée totale est de 9 ans. L'Étude se terminera dans les 9 ans avec une probabilité de 90%
Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	1 à 2 patients par an et par centre
Analyse statistique	Etude randomisée basée sur la méthodologie séquentielle de test triangulaire aléatoire. Le critère d'évaluation principal sera la survie sans détérioration neurocognitive. La survie sans détérioration neurocognitive (quelle que soit la cause de la détérioration, à savoir la toxicité ou la progression de la tumeur) est définie comme le temps entre l'inclusion jusqu'à l'échec dans l'un des 6 domaines cognitifs qui seront explorés (c'est à dire la mémoire, la mémoire de travail, le langage, les capacités visuo-spatiales, les fonctions exécutives cognitives, les fonctions exécutives comportementales) ou du décès quel qu'en soit la cause, selon la première éventualité.
Source de financement	*PHRC/INCA*
Comité de Surveillance Indépendant prévu	*OUI*

E.2 : ESSAI RSMA 2010

TITRE	Etude prospective, nationale, multicentrique de phase II évaluant l'intérêt d'une radiothérapie avec désescalade de dose associée à une chimiothérapie par carboplatine et étoposide dans le traitement des médulloblastomes de l'adulte à risque standard « RSMA 2010 ».
PROMOTEUR	CHU de Nancy
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Professeur Luc TAILLANDIER CHU de Nancy – service de Neurologie 29 Avenue de Lattre de Tassigny 54035 Nancy Cedex l.taillandier@chu-nancy.fr - +33 3 83 85 16 88
VERSION DU PROTOCOLE	Version N°3 du 25.10.2012
JUSTIFICATION / CONTEXTE	Les médulloblastomes de l'adulte sont des tumeurs (très) rares. Au terme des bilans pré- et post-opératoires, les médulloblastomes sont classiquement classés en 2 groupes (29) : le groupe « risque standard » et le groupe « haut risque ». Le groupe « risque standard », qui constitue la population de l'étude, se définit par une chirurgie subtotale (résidu < 1,5 cm^2 sur les coupes axiales) ou totale, une absence d'extension névraxique (IRM pan névraxique et analyse du liquide céphalo-rachidien) et *a fortiori* systémique et, à l'exclusion des médulloblastomes à grandes cellules et de ceux amplifiant MYC. Pour ce groupe le traitement conventionnel repose sur une radiothérapie crânio spinale de type 54/36 Gy. Ce schéma a montré sa neurotoxicité chez l'enfant. Il existe beaucoup d'arguments, malgré l'absence d'étude prospective, pour penser que le schéma 54/36 Gy est également toxique chez l'adulte. Les études pédiatriques ont permis de montrer qu'il était possible de diminuer les risques en baissant les doses de radiothérapie sous couvert d'associer à ce traitement une chimiothérapie (83). Jusqu'à ce jour les schémas thérapeutiques, validés chez l'enfant et transposés chez l'adulte, ont montré des résultats similaires (26, 72, 73, 74, 102). Il apparaît ainsi logique de proposer, chez l'adulte, un essai thérapeutique, dans le groupe « risque standard », comportant une désescalade de dose de radiothérapie «compensée» par la mise en place d'une chimiothérapie afin de tenter de préserver au maximum la qualité de vie sans altérer les résultats en terme de survie

OBJECTIF PRINCIPAL	Evaluation de la survie sans maladie à 1 an.
OBJECTIFS SECONDAIRES	A un an dans le cadre de la recherche et au-delà dans le cadre du suivi de routine et hors recherche - Evaluation de la survie globale - Evaluation de la survie sans événements - Evaluation de la toxicité hématologique - Evaluation de la toxicité neurocognitive et retentissement sur la qualité de vie. - Evaluation de la toxicité endocrinologique - Evaluation du temps jusqu'à détérioration définitive de la qualité de vie - Evaluation du retentissement social - Mise en place du contrôle de qualité de la radiothérapie chez l'adulte. - S'assurer que la survie sans maladie à 3 ans avec la désescalade de dose est proche de 70 % - Evaluation de la survie sans maladie à 4 ans
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	**La survie sans maladie**, définie comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion et la date de 1ère récidive (locale, régionale ou métastatique) ou de 2nd cancer ou de décès (toutes causes), **à 1 an**. Les patients vivants sans récidives ou second cancer seront censurés à la date de dernières nouvelles.
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	A un an dans le cadre de la recherche et au-delà dans le cadre du suivi de routine et hors recherche La survie globale définie comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion et la date de décès (toutes causes). Les patients vivants seront censurés à la date de dernières nouvelles. La survie sans événements définie comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion et la date de 1ère récidive (locale, régionale ou métastatique) ou de 2nd Cancer ou d'arrêt prématuré du traitement (quel qu'en soit la cause) ou de décès (toutes causes). Les patients vivants sans événements seront censurés à la date de dernières nouvelles. Toxicité hématologique : analyse des toxicités de grade III/IV selon la classification CTCAE. Toxicité neuro-cognitive : analyse des évaluations longitudinales cognitives globales, de mémoire, de l'attention, des activités de la vie quotidienne, des données psycho affective et de l'inventaire neuro-psychiatrique.

	Toxicité endocrinologique : analyse des paramètres mesurés. Le temps jusqu'à détérioration de la qualité de vie sera défini comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion et la date d'une diminution d'un des scores du QLQ-C30 ou du BN20 de plus de 5 points ou la date de dernières nouvelles. Les patients sans diminution de plus de 5 points d'un des scores seront censurés aux dernières nouvelles. Retentissement social par analyse des données sociales recueillies. La survie sans maladie, définie comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion et la date de 1ère récidive (locale, régionale ou métastatique) ou de 2nd Cancer ou de décès (toutes causes), à 3 ans et à 4 ans. Les patients vivants sans récidives ou second cancer seront censurés à la date de dernières nouvelles
METHODOLOGIE / SCHEMA DE L'ETUDE	Etude de phase II, non randomisée, en ouvert, multicentrique nationale. Les patients sont inclus au moment du diagnostic anatomopathologique de la maladie. Une relecture anatomopathologique et neuroradiologique ainsi qu'une recherche d'une amplification de MYC est effectuée. Tous les patients reçoivent la même chimiothérapie initiale. Cette chimiothérapie associe Carboplatine J1, formule de Calvert, AUC à 5 et Etoposide J1 à J3, 100 mg/m^2 avec deux cures administrée à 21 jours d'intervalle (C1 et C2). Les patients pour lesquels la relecture radiologique aura mis en évidence un résidu supérieur à 1,5 cm², la relecture anatomopathologique aura évoqué soit un médulloblastome anaplasique soit une autre entité tumorale et chez qui aura été mise en évidence une amplification de MYC seront exclus et devront bénéficier d'une radiothérapie conventionnelle de type 54/36 Gy ➔ les résultats doivent être obtenus dans les 80 jours suivant la chirurgie. Sinon, quelle que soit la réponse à cette chimiothérapie, la radiothérapie sera débutée, avant le 80e jour post opératoire (sauf tableau clinique ne le permettant pas) Une radiothérapie de type 24 Gy sur l'encéphale in toto, 54 Gy sur le volume tumoral initial et 24 Gy sur l'axe spinal selon les modalités habituelles et avec, systématiquement, un contrôle de qualité associé, sera proposée aux malades non exclus de l'étude. La chimiothérapie sera reprise 21 jours (+/-3j) après la fin de la radiothérapie. Elle reposera également sur une association de Carboplatine J1, 2/3 de AUC à 5 et Etoposide J1 et J2, 100 mg/m² avec deux cures

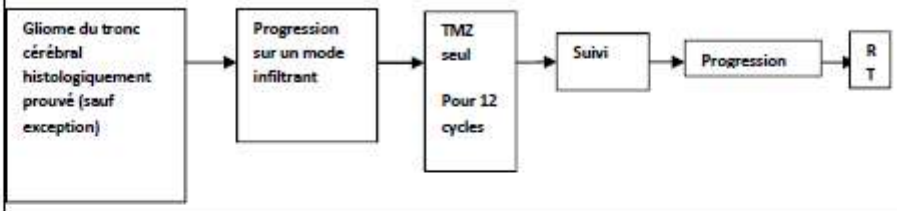
	administrées à 21 jours d'intervalle (C3 et C4). A l'issue de l'ensemble de ces séquences thérapeutiques (chirurgie puis chimiothérapie x 2 puis radiothérapie, puis chimiothérapie x 2), une surveillance clinique et radiologique régulière sera entreprise jusqu'à M12 (après l'inclusion du patient) dans le cadre de ce protocole et au-delà dans le cadre du suivi de routine.
CRITERES D'INCLUSION DES SUJETS	- Diagnostic anatomopathologique local de médulloblastome de l'adulte à risque standard : Exérèse subtotale ou totale (résidu tumoral sur coupes axiales < 1,5 cm^2) Pas d'extension IRM sus-tentorielle Pas d'extension IRM médullaire Pas de cellule tumorale dans le liquide céphalo-rachidien (prélevé avant ou pendant la chirurgie ou à partir de J14 après la chirurgie) - Age supérieur ou égal à 18 ans et inférieur à 70 ans - Pas de sérologie connue du VIH, de l'hépatite B (hors vaccination) et de l'hépatite C - Dosage βHCG négatif chez les femmes en âge de procréer et prenant une contraception efficace - Patient ayant donné son consentement écrit
CRITERES DE NON-INCLUSION DES SUJETS	- Médulloblastomes à grandes cellules - Antécédent de médulloblastome - Traitement antérieur par chimiothérapie - Antécédent d'irradiation encéphalique ou médullaire - Contre-indication connue à l'un des produits de la chimiothérapie - Antécédent de cancer dans les 5 ans précédant l'inclusion à l'exception des carcinomes basocellulaires cutanés et des carcinomes du col utérin non invasifs - Insuffisance rénale sévère connue antérieurement ou clairance de la créatinine < 60 ml/min - Insuffisance hépatocellulaire grave contre-indiquant le traitement de chimiothérapie, cytolyse hépatique avec transaminases ≥ 3N. - Réserve médullaire insuffisante (plaquettes < 100 000/mm^3 ou Hémoglobine < 8g/dL ou polynucléaires neutrophiles < 1500/mm^3) - Antécédents de transplantation d'organe ou autre cause d'immunosuppression sévère - Femme enceinte ou en âge de procréer et ne prenant pas de contraception - Patient ne pouvant être suivi régulièrement - Patient sous tutelle ou curatelle - Participation à un autre essai clinique thérapeutique - Non affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)

NOMBRE DE PATIENTS	97 patients
DUREE DE LA RECHERCHE	Durée de la période d'inclusion : 3.5 ans Durée de participation de chaque patient : 1 an dans le cadre de la recherche et au-delà dans le cadre du suivi de routine et hors recherche Durée totale de l'étude : 4.5 ans dans le cadre de la recherche
ANALYSE STATISTIQUE	Toutes les analyses seront réalisées en intention de traiter c'est-à-dire auprès de l'ensemble des patients inclus quel que soit les critères d'éligibilité du patient et le traitement reçu. Les survies seront estimées selon la méthode de Kaplan Meier et décrites avec leur intervalle de confiance à 95%. Population évaluable pour la tolérance : la population ITT ayant reçu au moins une dose des traitements. Population Per-Protocole : elle est définie comme la population ITT n'ayant aucune déviation ou violation majeure. au protocole. L'ensemble des analyses sera réalisé à l'aide du logiciel STATA V11 et/ou SAS.
RETOMBEES ATTENDUES	Nous espérons démontrer qu'il est possible dans cette forme « Risque standard » de désescalader la dose de radiothérapie en l'associant à une chimiothérapie sans altérer la survie tout en améliorant la qualité de cette dernière.

E.3 : Essai TEMOTRAD

Titre complet	Chimiothérapie de 1ère ligne par témozolomide seul pour les gliomes du tronc cérébral de l'adulte ne prenant pas le contraste de sous-type diffus et présentant une évolutivité clinique et/ou radiologique sur un mode infiltrant
Acronyme	TEMOTRAD
Investigateur coordonnateur	Dr Florence LAIGLE-DONADEY Service de Neurologie 2-Mazarin G. H. Pitié-Salpêtrière - Charles Foix, Paris
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	Les gliomes anciennement dits « de bas grade » du tronc cérébral de l'adulte se présentent comme des lésions infiltrantes du tronc ne prenant pas le contraste. Leur profil histo-moléculaire est mal connu car une biopsie est rarement réalisée. Leur évolution est relativement lente, avec une médiane de survie aux alentours de 5 ans et leur prise en charge optimale mal codifiée. La radiothérapie est en règle le traitement préconisé mais le moment optimal de son administration (précoce ou retardée lors de la progression) n'est pas établi. La sensibilité à la chimiothérapie est mal connue malgré des données rétrospectives sur l'utilisation du témozolomide à la récidive.
Objectif et critère d'évaluation principal	Evaluer l'effet (réponse objective et survie sans progression) d'une chimiothérapie de première intention dans les gliomes du tronc cérébral de l'adulte ne prenant pas le contraste de sous-type diffus et présentant une évolutivité clinique et/ou radiologique sur un mode infiltrant non menaçant. Le cas échéant, la radiothérapie sera administrée à la progression. Co-critères d'évaluation : - Réponse radiologique et clinique au témozolomide selon les critères RANO - Survie sans progression (PFS) basée sur le temps écoulé entre le début de la chimiothérapie et la progression nécessitant un traitement par radiothérapie L'objectif est d'atteindre 30% de survie sans progression à 3 ans (contre 10% des patients en suivi sans traitement)
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	Objectifs secondaires : - Obtenir un diagnostic histologique de certitude et éviter les erreurs de diagnostic - Identifier des biomarqueurs de la pathologie et mieux en comprendre l'oncogenèse. - Approfondir les connaissances radiologiques et moléculaires de ces tumeurs Critères d'évaluation secondaires : - Profil histologique des gliomes du tronc cérébral de l'adulte - Profil moléculaire des gliomes du tronc cérébral de l'adulte - Profil radiologique des gliomes du tronc cérébral de l'adulte analysé par IRM standard et multimodale - Profil métabolique des gliomes du tronc cérébral de l'adulte analysé par TEP TDM à la ^{18}F-DOPA au moment du diagnostic puis après chimiothérapie - Survie globale - Qualité de vie (EORTC QLC-C30 avec BCM-20) - Vitesse de croissance tumorale avant traitement, depuis l'IRM initiale jusqu'à la dernière IRM pré-traitement en séquence sagittale cube FLAIR - Vitesse de croissance tumorale durant la chimiothérapie puis lors du suivi post chimiothérapie en séquence sagittale cube FLAIR - Tolérance au témozolomide
Schéma expérimental	Etude multicentrique prospective de phase II avec un seul groupe de traitement

Population concernée	Adulte souffrant d'un gliome du tronc cérébral de sous-type diffus ne prenant pas le contraste et présentant une évolutivité clinique et/ou radiologique sur un mode infiltrant
Critères d'inclusion	- Homme ou femme âgés de 18 ans ou plus - Index de Karnofsky ≥ 50 - Lésion ne prenant pas le contraste à l'IRM - Preuve histologique de tumeur infiltrante du tronc cérébral avec l'exception suivante : Contre-indication chirurgicale formelle à la biopsie confirmée par des neurochirurgiens experts de la pathologie au cours d'une web-réunion nationale (GLITRAD). Cette exception pourra conduire à l'inclusion au cas par cas de patients pour lesquels il n'y aurait pas de preuve histologique du diagnostic si les éléments cliniques et radiologiques sous-tendent ce diagnostic et si la réalisation d'un bilan systémique très détaillé standardisé par le groupe GLITRAD (IRM médullaire, scanner corps entier, TEP-TDM au FDG, ponction lombaire (si faisable), marqueurs sanguins d'infection et d'inflammation etc.) est négatif et permet d'établir ce diagnostic comme hautement probable. - Progression clinique et/ou radiologique sur un mode infiltrant mais non menaçant, nécessitant un traitement antitumoral - Neutrophiles > 1,5 x 10^9/L - Plaquettes > 100 x 10^9/L - Bilirubine totale < 1,5 fois la limite supérieure de la normale - ASAT et ALAT < 2,5 fois la limite supérieure de la normale - Contraception efficace pour les femmes en âge de procréer - Test de grossesse négatif (β-HCG sanguin) pour les femmes en âge de procréer - Consentement éclairé signé - Affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)
Critères de non inclusion	- Astrocytome pilocytique - Ependymome - Absence de preuve histologique du diagnostic ou diagnostic considéré comme incertain quant à sa nature tumorale et gliale après discussion en réunion de concertation multidisciplinaire (web réunion GLITRAD) au vu du bilan très détaillé recherchant des pièges diagnostiques - Prise de contraste en IRM - Détérioration clinique sévère et rapide et/ou progression radiologique selon un mode menaçant, défini par une évolution de l'infiltration tumorale responsable d'un effet de masse sévère et /ou d'un engagement impactant l'espérance de vie à plus ou moins court terme - Traitement antérieur de la lésion par radiothérapie et/ou chimiothérapie - Contre-indication systémique au Témozolomide - Contre-indication à l'IRM - Insuffisance rénale sévère - Contre-indication au TEP TDM - Pathologie grave concomitante non équilibrée risquant d'interférer avec le suivi - Antécédent de tumeur maligne dans un délai de moins de 5 ans (à l'exclusion d'un épithélioma baso-cellulaire ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus) - Grossesse ou allaitement - Difficulté prédictible pour le suivi - Patient sous mesures de protection juridique
Traitement(s) à l'essai	Témozolomide à la dose de 150 à 200 mg/m2/jour 5 jours consécutifs par mois durant 12 mois
Traitement de référence	Il n'existe pas à l'heure actuelle de standard de traitement reposant sur une étude prospective.
Autres actes ajoutés par la recherche	TEP TDM à la ^{18}F-DOPA à la fin de la chimiothérapie

Déroulement pratique	1/ Dans le cadre de la démarche diagnostique avant l'inclusion dans le protocole (soin courant) : - Preuve histologique de gliome infiltrant du tronc cérébral - Progression sur un mode infiltrant - TEP TDM à la ^{18}F-DOPA 2/ Vérification des critères d'éligibilité et inclusion dans le protocole 3/ Relecture centralisée de l'IRM multimodale, du TEP TDM à la ^{18}F-DOPA, et de l'histologie 4/ Confirmation de l'inclusion dans l'étude 5/ Témolozomide pendant 12 mois (12 cycles) IRM multimodale tous les 2 mois 6/ TEP TDM à la ^{18}F-DOPA à la fin du traitement par Témozolomide 7/ Suivi post chimiothérapie 8/ Progression 9/ Sortie d'étude puis radiothérapie 
Nombre de sujets	40
Nombre de centres	17 centres
Durée de la recherche	- durée d'inclusion : 32 mois - durée de participation (traitement + suivi) : de 15 à 48 mois - durée totale : 4 ans
Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois	0.5 à 1 patient/centre/mois

E.4 : Essai POLO

Promoteur Hospices Civils de Lyon	**RCP** : Neuro-oncologie **Organe et situation** : Oligodendroliome/Adjuvant	**Identité patient**
Investigateur principal Elodie Vauléon (30.04) **IARC** Ina Dembélé (44.11)	**POLO-Oligodendrogliome**/Phase III	*Coller ici l'étiquette du patient*
	A randomized trial of delayed radiotherapy in patients with 1p/19q codeleted low-grade oligodendrogliomas requiring active treatment other than surgery	
	Critère principal : Survie globale sans détérioration cognitive	

CRITÈRES D'INCLUSION

- Tumor is co-deleted for 1p and 19q based and IDH-mutant (IDH1 or IDH2) according to local diagnosis
- Histological confirmation of low-grade oligodendroglioma by central pathological review according to WHO 2016 classification
- Age ≥ 18 years
- Patients with one or several prior surgical procedure for a low-grade oligodendroglioma and who undergo a resurgery are eligible if they have not received prior radiotheray or chemotherapy and if the last histological diagnosis is a low-grade oligodendroglioma
- Patients who undergo an initial follow-up after surgery or re-surgery are eligible if there is no evidence of anaplastic transformation on MRI (no new contrast enhancement, no obvious modification of the growth rate)
- Patients requiring an oncological treatment other than surgery because of one or more of the following characteristics:

*Progressive disease defined as documented growth prior to inclusion

*Symptomatic disease defined as the presence of neurological or cognitive symptoms or refractory seizures defined as having both persistent seizures interfering with everyday life activities other than driving a car and three lines of anti-epileptic drug regimen had not worked, including at least one combination regimen.

*Age ≥ 40 and any surgical therapy

*Age < 40 with prior and subtotal resection or biopsy (i.e., anything less than gross total resection)

- Willing and able to complete neurocognitive examination and the QOL
- Karnofsky performance status ≥ 60
- The following laboratory values obtained ≤ 21 days prior to registration:
    - Absolute neutrophil count (ANC) ≥1500 /mm3
    - Platelet count ≥100,000 / mm3
    - Hemoglobin > 9.0 g/dL
    - Total bilirubin ≤ 1.5 x upper limit of normal (ULN)
    - SGOT (AST) ≤ 3 x ULN
- Negative serum or urine pregnancy test done ≤ 7 days prior to registration, for women of childbearing potential only.
- Provide informed written consent

CRITÈRES D'EXCLUSION

- Pregnant and nursing women
- Men or women of childbearing potential who are unwilling to employ adequate contraception for up to 6 months following the completion of PCV.
- Received any prior radiation therapy or chemotherapy for any CNS neoplasm.
- Co-morbid systemic illnesses or other severe concurrent disease which would make the patient inappropriate for entry into this study or interfere significantly with the proper assessment of safety and toxicity of the prescribed regimens.
- Concomitant serious immunocompromised status (other than that related to concomitant steroids).
- Uncontrolled intercurrent illness or psychiatric illness/social situations that would limit compliance with study requirements.
- Receiving any other investigational agent which would be considered as a treatment for the primary neoplasm.
- Other active malignancy within 5 years of registration. Exceptions: Non-melanotic skin cancer or carcinoma-in-situ of the cervix.
- Contra-indication to CCNU: hypersensitivity to CCNU, wheat allergy, association to yellow fever vaccin
- Contra-indication to Procarbazine: severe renal failure, severe hepatic failure, hypersensitivity to procarbazine, association to yellow fever vaccin
- Contra-indication to Vincristine: hypersensitivity to vincristine, neuromuscular disorder (for example demyelinating Charcot-Mary Tooth neuropathy), severe renal failure, severe hepatic failure.
- Not depending from the french system of health assurance
- Any vulnerable person: minor, person under guardianship or curatorship, person in emergency situation and unable to give their consent

BILAN D'INCLUSION

Dans les 28 jours avant le début du traitement :

1. Consentement éclairé (≥ 48 heures entre présentation et signature)
2. Examen clinique + KPS
3. IRM cérébrale
4. Biologie : NFS-plaquettes, urée, créatinine, biologie hépatique
5. Examen neuropsychologique (durée : 1h30)
6. Bloc tumoral (confirmation du diagnostic d'oligodendrogliome de bas grade, résultat centralisé pour inclusion sous 14 jours ouvrés)
7. Prélèvement sanguin (consentement spécifique)

Prescriptions médicales à fournir

☐ Bons d'imagerie

TRAITEMENT

Bras A : RT + 6 cycles de PCV

- Radiothérapie 50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy par IMRT ou protonthérapie
- PCV (1 cycle = 6 semaines)
  - CCNU 90 mg/m² (1er cycle) puis 110 mg/m² (Cycles 2 à 6 sauf toxicité) PO J1
  - Vincristine 1,4 mg/m² (Maximum 2 mg) IV J8 et J9
  - Procarbazine 60 mg/m² PO J8 à J21

Bras B : 6 cycles de PCV (1 cycle = 6 semaines) :

- CCNU 90 mg/m² (1er cycle) puis 110 mg/m² (Cycles 2 à 6 sauf toxicité) PO J1
- Vincristine 1,4 mg/m² (Maximum 2 mg) IV J8 et J9
- Procarbazine 60 mg/m² PO J8 à J21

Traitement à débuter : Dans les 6 semaines après la date de randomisation

Validation des critères d'éligibilité par l'investigateur

A tracer sur le formulaire de Recherche Clinique présent dans HM

E.5 : Essai PLGG Mektric

RESUME
Titre de l'étude : Protocole national de phase II des patients pédiatriques et AJA (Adolescents et Jeunes Adultes) non NF1 ayant un gliome de bas grade BRAF non muté en première ligne comparant un traitement par MEK inhibiteur (Trametinib) en prise orale quotidienne versus vinblastine IV hebdomadaire pendant 18 mois PLGG - MEKTRIC (Gliome de bas grade pédiatrique - essai des inhibiteurs de MEK vs chimiothérapie)
Titre court : PLGG - MEKTRIC (Gliome de bas grade pédiatrique - essai des inhibiteurs de MEK vs chimiothérapie)
Promoteur: Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Investigateur coordonnateur: Pr Natacha ENTZ-WERLE
Comité de pilotage : Dr Anne Pagnier (CHU Grenoble) Dr Emilie De Carli (CHU Angers) Dr Jacques Grill (Institut Gustave Roussy) Dr Pierre Leblond (Centre Léon Berard) Dr Chammas Agathe (CHRU Strasbourg) Dr Hugo Andres Coca (CHRU Strasbourg) Pr Stéphanie Puget (Hôpital Necker Enfants Malades, Paris) Pr Nicolas Meyer (CHRU Strasbourg)
HUS N°: 7830
EudraCT no.:2020-005786-14
Population à l'étude : Enfants, adolescents et jeunes adultes atteints d'un gliome de bas grade nouvellement diagnostiqué non NF1 et non muté à BRAFv600
Phase: Une étude prospective multicentrique randomisée de phase II comparant un bras expérimental (Trametinib, Mekinist©) à un bras standard (Vinblastine IV hebdomadaire) pendant 72 semaines.
Centres de l'étude: Multicentrique en france
Rationnel : Les gliomes de bas grade pédiatrique (PLGG) constituent un groupe hétérogène de tumeurs cérébrales gliales de grade I et II de l'OMS qui sont fréquentes chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. Ils représentent 30% de tous les diagnostics histologiques de tumeurs cérébrales en pédiatrie. Cette tumeur bénigne peut se localiser à tout niveau au niveau cérébral ou spinal. La survie globale à 10 ans de ces tumeurs est de 90%. Une forte proportion de ces patients est efficacement traitée par la chirurgie seule. Cependant, un traitement médical associé à la chirurgie est nécessaire pour près de la moitié de ces patients en raison de l'évolutivité de symptôme(s) clinique(s) ou de l'absence de chirurgie complète. La problématique actuelle lors de cette première ligne de traitement par chimiothérapie dans les PLGGs est d'améliorer la survie sans progression dans un groupe spécifique de patients n'ayant pas de mutation congénitale du gène *NF1* ou de mutation somatique du gène *BRAF* au niveau tumoral. Dans ce sous-groupe de PLGGs, actuellement, cette survie sans progression ne dépasse pas 50% à 3 ans. Le taux de progression/rechute quelle que soit la première ligne de chimiothérapie reste stable depuis plus de 20 ans. Les deux types de chimiothérapies considérées comme des standards sont l'association de carboplatine et de vincristine pendant 81 semaines ou l'administration de vinblastine de façon hebdomadaire pendant 70 semaines. En effet, la vinblastine semble tout aussi

efficace sur la survie globale et sans récidive avec une bien meilleure tolérance et une qualité de vie supérieure tout au long du traitement dans les différentes études publiées. Le but actuellement est d'essayer de trouver de nouvelles options thérapeutiques capables de pouvoir éviter à court et à long terme une rechute ou progression et un nouveau traitement de deuxième ligne. La découverte de dérégulations spécifiques dans la voie de signalisation protéique du gène *BRAF* dans ces tumeurs permet actuellement d'espérer avec des thérapies ciblées comme les inhibiteurs de MEK de pouvoir améliorer la réponse tumorale et la survie sans évènement des patients. Ces nouveaux traitements sont en prise orale et permettent d'avoir un suivi simplifié et probablement une meilleure qualité de vie. Pour l'instant, il reste à déterminer s'ils sont plus efficaces que les chimiothérapies actuelles et s'ils n'ont pas d'effets secondaires handicapants à long terme. Ainsi, nous avons élaboré l'étude nationale Française PLGG MEKTRIC, une phase II prospective conduite en ouvert randomisant un bras standard de vinblastine hebdomadaire versus un inhibiteur de MEK en prise orale quotidienne pendant 72 semaines (18 cures de 4 semaines chacune). Notre objectif est de démontrer une supériorité de 20% dans le bras expérimental comportant du Trametinib (Mekinist©) en termes de survie sans progression à 3 ans. Il sera nécessaire pour atteindre cet objectif d'inclure dans l'étude 134 patients, présentant un gliome de bas grade naïf de tout traitement médical. Dans chaque bras, nous aurons 67 enfants. Ces patients seront recrutés pendant 36 mois et auront, traitement compris, un suivi total de 3 ans. Ils seront stratifiés dès le diagnostic sur les anomalies moléculaires intra-tumorales et leur localisation intra-cérébrale. Les objectifs secondaires seront la réponse tumorale à 24 et 72 semaines, la survie globale et sans progression à 3 ans, une analyse des effets secondaires et de la toxicité dans le bras expérimental comparativement au traitement de référence pendant le traitement et jusqu'à 3 ans après le début du traitement. Une analyse de la qualité de vie sera effectuée en parallèle. L'impact des anomalies moléculaires sera également analysé en termes de survie. Une corrélation statistique sera également effectuée entre la survie sans progression et la localisation tumorale (gliomes des voies optiques, ligne médiane et hémisphères cérébraux). Une étude ancillaire économique est également prévue afin de prendre en compte tous les coûts inhérents à ces traitements et d'en déterminer un cout-efficacité sur l'analyse des QALYs à 3 ans. Des études complémentaires moléculaires sont également planifiées. Nous espérons avec cette stratégie pouvoir positionner cette thérapie ciblée comme un nouveau traitement de référence dans les gliomes de bas grade pédiatriques au diagnostic et d'obtenir des corrélations en fonction de l'anomalie moléculaire et de la localisation intra-cérébrale. Tout patient en rechute en cours de traitement dans le bras de référence sera traité après cet événement avec le composé du bras expérimental en réalisant une stratégie de «switch».
Objectif principal : Comparaison de la PFS (survie sans progression) sur 3 ans entre le traitement standard (par exemple, vinblastine intraveineuse hebdomadaire) dans le groupe de PLGG non-NF1, caractérisé par un gène BRAF de type sauvage, et le bras expérimental (par exemple, inhibiteur MEK quotidien par voie orale, Trametinib (Mekinist©) pendant 18 cures (par exemple 72 semaines).
Objectifs secondaires : 1. Évaluer le taux de réponse objective de la tumeur (ORR) à 24 et 72 semaines 2. Estimation de la survie globale (OS) pour chaque groupe de traitement 3. Toxicité et sécurité du nouveau composé expérimental par rapport au groupe témoin pendant le traitement et jusqu'à 40 jours après la dernière administration du traitement 4. Comparaison de l'évaluation de la qualité de vie (QoL) entre un composé oral quotidien et une administration hebdomadaire de chimiothérapie par voie intraveineuse 5. Homogénéité de l'effet du traitement entre les strates moléculaires dans chaque groupe de traitement 6. Corrélation exploratoire entre le résultat visuel et la réponse au traitement chez les patients atteints d'un gliome de la voie optique (OPG) 7. Recueillir des données supplémentaires sur la survie et la sécurité des patients bénéficiant

du passage du bras standard à l'approvisionnement en tramétinib en cas de rechute/progression
Critère principal : Taux de survie sans progression (PFS) sur 3 ans en comparant les deux bras (standard et expérimental). L'analyse sera basée sur les taux de survie sans progression mesurés à partir de la première administration du traitement jusqu'à un événement, pendant les trois premières années de suivi.
Critères secondaires : • Réponse aux tumeurs à 24 et 72 semaines sur la base des critères internationaux et reconnus du RANO • Taux d'OS sur 3 ans pour les deux bras. Le calcul de l'OS prendra en compte la survie mesurée à partir de l'administration du premier traitement jusqu'au décès. • Fréquence et description des EI/EIG/SUSAR (Evénement Indésirable/Evénement Indésirable Grave/ Effets Indésirables Graves Inattendus) sur la base des critères CTCAE axés sur les troubles visuels, les effets secondaires cutanés, intestinaux et cardiaques dans le bras expérimental par rapport au bras de contrôle standard • Qualité de vie basée sur des questionnaires spécifiques à 24 semaines, à la fin du traitement et 3 ans après l'administration du premier traitement dans les deux bras. Cette analyse est basée sur les questionnaires PEDsQL • Taux de PFS et d'OS sur 3 ans selon les biomarqueurs moléculaires obtenus à l'entrée de l'étude et basés sur une stratification faite au hasard des patients dans les deux bras • Taux de PSF et de SG à 3 ans selon le résultat visuel avec une analyse de la fonction visuelle (échelle LogMAR) au départ, à 24 semaines, à la fin du traitement et 3 ans après la première administration du traitement (il est prévu de stratifier les deux bras sur les lieux) • Taux de survie (OS, PFS), taux de réponse et taux EI/EIG/SUSAR dans le groupe qui passera du bras standard au médicament expérimental en cas de rechute/progression
Critères d'inclusion : • Âge : ≥ 1 mois à ≤ 25 ans • Consentement éclairé écrit et signé avant la participation à l'étude par les représentants légaux et le patient si ce dernier est en mesure de comprendre l'impact de l'essai clinique et de donner son consentement. Pour les patients de plus de 18 ans, leur consentement éclairé écrit sera obtenu. • Le patient peut être sous tutelle ou sous curatelle (pour les patients sous tutelle légale, l'autorisation est donnée par le représentant légal du patient sous tutelle. Pour les patients sous curatelle, le consentement sera obtenu de l'adulte assisté de son curateur). • Gliome de grade 1 / tumeurs glio-neuronales mixtes ou xanthoastrocytome pléomorphe (PXA) histologiquement prouvé et confirmé par un arbitre local et/ou régional RENOCLIP et/ou des arbitres nationaux en neuropathologie (panel RENOCLIP-LOC) • Détermination d'une mutation BRAFv600 négative par immunohistochimie et/ou méthodes moléculaires • Détermination du statut de duplication 7q34 en plus des recherches de routine sur les anomalies FGFR1 et MYB/MYBL1 • Tumeurs médianes sans mutations avérées de l'histone H3 • Tumeur sans mutation IDH1 • Tissus tumoraux frais congelés et/ou échantillons enrobés de paraffine pour des tests de biomarqueurs moléculaires supplémentaires • Localisations sus-tentorielles, des voies optiques, de la ligne médiane et spinales sont autorisées • Karnofsky ou Lansky ≥ 50 • Critères de traitement postopératoire : symptômes visuels ou neurologiques graves au moment du diagnostic, détérioration clinique des symptômes visuels ou neurologiques ou progression radiologique. La progression radiologique est définie comme une augmentation

de la partie solide de la tumeur de plus de 25 % par rapport à l'imagerie IRM de référence sur une période d'au moins 3 mois ou l'apparition de nouvelles lésions métastatiques.

- Les nourrissons de moins d'un an atteints d'une tumeur chiasmatique et/ou hypothalamique seront traités immédiatement après l'opération, indépendamment de la progression neurologique et/ou visuelle
- Les femmes en âge de procréer doivent pratiquer une contraception efficace pendant tout le traitement et jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière dose des médicaments à l'étude. En outre, les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif dans les 7 jours précédant le début du traitement. Les garçons ayant un potentiel reproductif doivent être prêts à utiliser des préservatifs et à envisager une contraception pour leur partenaire en âge de procréer pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude.
- Les patients doivent avoir une fonction adéquate de la moelle osseuse, définie comme suit : numération absolue des neutrophiles (NAN) ≥ 1500/µL ; plaquettes ≥ 100 000/µL et hémoglobine ≥ 9,0 g/dL
- Les patients doivent avoir une fonction hépatique adéquate dans les 7 jours précédant le dépistage : bilirubine (somme des éléments non conjugués et conjugués) ≤ 1,5 ULN pour l'âge, ALT et AST ≤ 2,5 x limite supérieure de la normale, phosphatase alcaline ≤ 4 x limite supérieure de la normale, INR/PTT < 1,5 x limite supérieure de la normale,
- Les patients doivent avoir une fonction rénale adéquate dans les 7 jours précédant le dépistage : créatinine sérique < 1,5 x la limite supérieure de la normale pour l'âge et une clairance de la créatinine > 60 ml/min pour 1,73 m2
- Fonction cardiaque définie comme un intervalle QT corrigé (QTcF) < 480 msec, LVEF (left-ventricular-ejection-fraction) ≥ limite inférieure de la normale (LLN) par échocardiogramme (ECHO)
- Contrôle adéquat de la pression artérielle (inférieur ou égal au 95e percentile selon l'âge, la taille et le sexe du patient)
- Les patients sont disposés et capables de se conformer aux visites prévues, au plan de traitement, aux tests de laboratoire et aux procédures d'étude
- Les titulaires de l'autorité parentale (dans le cas de patients de moins de 18 ans) ou le patient s'il a plus de 18 ans doivent être affiliés au système d'assurance maladie ou en être bénéficiaires

Critères de non-inclusion:

- Patients présentant une maladie congénitale de type neurofibromatose de type 1 (NF1)
- Gliome isolé du nerf optique
- Des tumeurs complètement réséquées sans résidu ou évolutivité
- Traitement antérieur, sauf chirurgie tumorale
- Grossesse et allaitement
- Participation à d'autres essais cliniques pendant toute la durée du protocole
- Traitement non chirurgical préalable pour cette indication
- Gliome pontine intrinsèque diffus (DIPG), même s'il est histologiquement diagnostiqué comme étant de grade II selon l'OMS
- Astrocytome géant sous-épendymaire (SEGA) chez les patients atteints de Sclérose Tubéreuse de Bourneville
- Patient ayant un diagnostic connu d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), d'hépatite B ou C
- Hypersensibilité connue aux médicaments ou aux excipients
- Antécédent d'une lesion maligne
- Infection évolutive non contrôlée

Déroulement de l'étude :

Une consultation clinique permettra de déterminer l'éligibilité du patient et de vérifier la présence de tous les critères d'inclusion mais permettra également de réaliser le bilan pré-thérapeutique nécessaire à l'inclusion. L'ensemble de ces formalités pour l'éligibilité du patient se fera dans les 4

semaines qui précèdent le début du traitement. L'analyse histologique et le diagnostic moléculaire seront effectués sur des échantillons conservés en paraffine. Une revue centralisée des échantillons sera effectuée pendant la période des 4 semaines pré-thérapeutiques afin de valider définitivement le diagnostic de gliome de bas grade et l'absence de mutation tumorale BRAFv600.
La randomisation se fera de J-1 à J0 du traitement.
L'évaluation clinique sera effectuée chaque semaine pendant les 3 premiers cycles pour les deux bras. Ensuite, pour les 15 cycles restants, dans le bras standard de vinblastine hebdomadaire, un examen physique sera effectué avant chaque injection intra-veineuse en même temps que l'évaluation biologique. Pour le bras expérimental utilisant le Tramétinib, il sera obligatoire de réaliser un bilan clinique et biologique toutes les semaines pendant les deux premiers cycles, au J1 et J15 au cycle 3 inclus puis à partir du cycle 4 jusqu'à la fin du traitement ce bilan clinico-biologique sera effectué à chaque J1 de cycle. À la fin du traitement, un suivi tous les 3 mois est recommandé.
L'imagerie sera une IRM multimodale avec les images pondérées T1 avant et après injection de produit de contraste et associées avec des séquences T2 et FLAIR injectées. En cas d'évaluation postopératoire, elle doit être effectuée entre 24 et 72 heures après la chirurgie pour évaluer la maladie résiduelle post-chirurgie et en l'absence de signes hémorragiques post-opératoires. Cette évaluation post-opératoire servira d'IRM d'inclusion pour les patients présentant des symptômes neurologiques graves ou une détérioration visuelle importante au moment du diagnostic. Une IRM d'inclusion dans les 14 jours précédant la première administration du traitement est obligatoire pour les patients ayant, au cours de leur suivi actuel, une détérioration clinique des symptômes visuels ou neurologiques et/ou une progression radiologique. Pour la réponse radiologique, l'évaluation par IRM se fera tous les 3 mois pendant la période de suivi allant de l'inclusion au critère principal de jugement qui est la survie sans progression à 3 ans. Les imageries IRM obligatoires seront à 24, 72 semaines et à 36 mois afin de pouvoir répondre aux critères de jugement prévus à l'étude. Une IRM supplémentaire et exploratoire sera effectuée chez les nourrissons ayant un gliome des voies optiques (OPG) à 4 semaines du début du traitement. Un examen radiologique centralisé sera effectué pour chaque patient randomisé et il est prévu de programmer cette évaluation tous les 6 mois pendant la période du protocole qui sera réalisée par les référents radiologiques de l'étude. L'évaluation de l'imagerie sera basée sur les critères de réponse tumorale de type RANO.
L'évaluation ophtalmologique sera effectuée pour les patients ayant un OPG et les patients traités par Mekinist© (Trametinib). Pour les gliomes des voies optiques, l'évaluation ophtalmologique sera basée sur l'acuité visuelle (VA) mesurée en échelle LogMAR pour chaque œil. La mesure de l'acuité visuelle s'applique aux patients de tout âge présentant une atteinte des voies optiques. La surveillance doit être effectuée tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois après la fin des traitements à l'étude. Les points de mesure obligatoires sont avant le début du traitement, à 24 et 72 semaines et à 36 mois après le début du traitement. Pour chaque œil, la variation de l'acuité visuelle (ΔVA) est définie comme la différence d'acuité visuelle (VA) entre la mesure initiale et le point de mesure. Cette variation sera analysée et interprétée en fonction des deux yeux lors de la mesure. En cas de baisse aiguë de l'acuité visuelle, un point de mesure intermédiaire sera effectué à 6 semaines pour les patients à risque.
Pour tous les patients traités par le Tramétinib avec ou sans OPG, l'évaluation ophtalmologique sera nécessaire tous les 3 mois après le début du traitement pendant toute la période de traitement et tous les 6 mois jusqu'à la fin du suivi à 3 ans. Un examendu fond d'œil régulier de chaque œil est obligatoire pour suivre précisément les risques d'uvéite et de décollement de la rétine rares mais possibles en cas de traitement par un inhibiteur de MEK.
La qualité de vie (QoL) sera évaluée par des questionnaires PEDsQL (module Cancer avec auto-évaluation par les patients et/ou leurs parents). Une évaluation sera effectuée à 24, 72 semaines et 36 mois après le début du traitement.
L'évaluation de la toxicité sera effectuée lors de chaque visite du patient.
En cas de rechute ou de progression, pour les patients randomisés dans le bras standard, un changement sera appliqué et les patients pourront bénéficier en seconde ligne du traitement expérimental (Trametinib) pendant 18 cycles, soit 72 semaines. Ils seront suivis comme prévus dans le bras expérimental à partir du J0 de traitement. Toutes les données de suivi au cours de ce traitement par Trametinib seront collectées comme requis dans le bras expérimental. Pour les patients qui

progressent dans le groupe expérimental, le traitement sera décidé selon recommandations nationales et les conclusions de la réunion de concertation pluridisciplinaire interrégionale.
L'étude s'achèvera avec les derniers patients inclus et leur suivi à 36 mois après le traitement.

Produits à l'étude:

1) VELBÉ® (vinblastine) intraveineux, 30/12/1997 - 3400931120247, dans le bras standard sera administré chaque semaine pendant 18 cycles de 4 semaines chacun. La dose sera de 6 mg/m²/semaine par injection en bolus. Les flacons avec poudre du principe actif ou la formulation liquide peuvent être utilisés et doivent être réfrigérés à 2°-8°C et protégés de la lumière.

2) Le Mekinist© (Trametinib) per os, 30/06/2014 - EMEA/H/C/002643, dans le bras expérimental sera administré chaque jour pendant 18 cycles de 4 semaines chacun. La dose sera de 0,032 mg/kg/jour pour les enfants de moins de 6 ans et de 0,025 mg/kg/jour pour les enfants ≥ 6 ans. La dose maximale sera de 2 mg par jour. Pour chaque patient de plus de 18 ans, une dose unique de 2 mg par jour est proposée. Le tramétinib (Mekinist©) sera disponible en comprimés de 0,5 mg et 2 mg. Une solution orale (0,05 mg/mL) sera disponible pour les enfants incapables d'avaler les comprimés avec de l'eau. Ce produit expérimental sera pris 1 heure avant un repas ou 2 heures après un repas et devra être conservé entre 2°C et 8°C.

Médicaments/traitements autorisés/interdits :

Les médicaments contre-indiqués sont principalement des inhibiteurs de la PgP : phénytoïne, ciclosporine, tacrolimus, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, mitomycine D, vérapamil, ritonavir, aprépitant et quinidine.
Médicaments autorisés et étroitement surveillés : antagonistes de la vitamine K

Méthodologie de l'étude :

Cette étude ouverte multicentrique randomisée de phase II comprendra 2 bras : 1) un bras expérimental avec le Mekinist© (Trametinib). La randomisation sera basée sur un rapport de 1:1 pour l'attribution des traitements.

1) la taille de l'échantillon :

N = 134. Avec un risque d'erreur alpha bilatéral de 5% et une puissance de 80%, la taille de l'échantillon est de 67 sujets par bras. La taille de l'échantillon a été calculée par simulation (méthodes mixtes fréquentistes-bayésiennes, Spiegelhalter, test du log-rank). Des données simulées ont été générées avec un modèle exponentiel (PFS à 3 ans de 50 et 70 % ± 4 % dans les groupes Vinblastine et Tramétinib respectivement), le paramètre de distribution exponentiel étant généré par une distribution gamma. Un taux de censure prévu de 20 % a été appliqué.

1) méthode statistique :

Les analyses seront effectuées à l'aide de méthodes bayésiennes. L'analyse statistique comprendra une partie descriptive et une partie inférentielle. L'objectif de l'analyse statistique sera de donner une estimation et de comparer la PFS de 3 ans entre les deux groupes de traitement. Le taux de survie sera modélisé à l'aide d'un modèle exponentiel avec une distribution Gamma(α, β) comme précédemment pour le paramètre du modèle de survie. Le paramètre du modèle sera calculé (monitoré dans les itérations de McMC) et sa moyenne, sa médiane et son intervalle de crédibilité à 95%, dans l'échelle originale et dans l'échelle exponentielle (pour estimer le rapport de risque avec sa moyenne, sa médiane et son intervalle de crédibilité à 95%) en seront dérivés. Le paramètre sera estimé avec une loi a priori faiblement informative (support de l'analyse principale du paramètre primaire) puis avec une loi a priori optimiste et loi a priori pessimiste. Les paramètres de ces lois a priori seront fixés avec précision avant l'étude, sur la base de la littérature existante et des connaissances des experts. Un processus d'élicitation auprès des experts fixera les valeurs précises des paramètres préalables à utiliser. Les a priori informatifs seront utilisés dans une analyse de sensibilité. Les probabilités que le rapport de risque soit inférieur à 1, 0,9, 0,8, 0,7 et 0,6 en faveur du groupe Tramétinib seront calculées. Différentes covariables seront ensuite incluses dans le modèle avec, notamment, des facteurs de stratification ainsi qu'un effet centre aléatoire. Une analyse intermédiaire sur les 67 premiers patients ayant au moins 24 semaines de traitement et de suivi sera effectuée.

2) Un sous-groupe spécifique sera isolé avec les patients en rechute/progression dans le bras standard, car une stratégie de croisement leur sera proposée avec Mekinist© (Trametinib).
Calendrier prévisionnel : Durée de la période d'inclusion : 36 mois. Durée maximale du traitement de première ligne par patient : - 18 mois au maximum (par exemple 72 semaines, 18 cycles, 4 semaines par cycle à la fois pour le bras de traitement standard mais également pour le bras expérimental. - Pour les patients randomisés dans le bras standard et présentant une progression ou une rechute dans le traitement entre 3 et 18 mois de traitement à la vinblastine, un changement sera effectué et les patients auront la molécule du bras expérimental pendant 18 nouveaux cycles avec une période de 21 jours sans traitement. Dans ce cas, la durée du traitement aura une durée maximale de : 37 mois en cas de rechute ou de progression. Durée de la période de suivi complète pour le critère de jugement principal: 3 ans (36 mois) à partir du premier jour d'inclusion jusqu'à l'évaluation de ce critère de jugement. Durée de la période de suivi totale après la fin du traitement : 36 mois. Durée de participation de chaque sujet : - 54 mois. - 73 mois au maximum en cas de « switch » de traitement. Durée prévue de l'étude : 109 mois (en raison du « switch » de traitement au moment de la progression dans le bras standard de traitement). Durée d'exclusion : Pendant les 18 mois de traitements. Fin de la recherche : La fin de la recherche correspond à la dernière visite du dernier sujet participant à la recherche.
Collection d'échantillons biologiques pour les études biologiques ancillaries : - Collection tumorale : tumeurs conservées en paraffine (FFPE) et, si possible, échantillons frais congelés de la biopsie ou de la résection tumorale. - Collection de LCR prétraitement : échantillons de LCR obtenu par lors de la chirurgie (biopsie ou résection tumorale). - Collection de biopsie liquide plasmatique : des prélèvements sanguins plasmatiques au moment du diagnostic et à la fin du traitement protocolaire ou progression (conservation de plasma et de cellules plasmatiques).

E.6 : Essai LUMEN 1-MENINGIOME

Promoteur EORTC Brain Tumor Group	**RCP :** ONU **Organe et situation :** Méningiome/Grade 1 à 3	**Identité patient**
Investigateur principal Elodie VAULEON (30.04) **ARCI** Angélina DUCHESNE (30.06)	**LUMEN1-MENINGIOME**/Phase II	*Coller ici l'étiquette du patient*
	[^{177}Lu]Lu-DOTATATE for recurrent meningioma (LUMEN-1) : a randomized phase II study	
	Critère principal : Survie sans progression (critères RANO)	

CRITÈRES D'INCLUSION

- Adult patient ≥ 18 years of age
- Histologically confirmed diagnosis of meningioma (all grades, 1-3 per WHO CNS5, are eligible)
- WHO performance status 0-2
- Measurable disease (at least 10 x 10 mm contrast enhancing lesion) on cranial MRI no more than two weeks prior to enrolment.
- Radiologically documented progression of any existing tumour (growth > 25% in the last two years) or appearance of new lesions (including intra- and extracranial manifestations)
- Somatostatin receptor (SSTR)-positive confirmed by PET imaging with scan performed within four weeks before randomization (baseline SSTR-PET is considered as positive when meningioma uptake intensity exceeds a SUVmax of 2.3).
- At least one prior surgery and one line of external beam radiotherapy for meningioma, if technically feasible
- Adequate liver, renal and haematological function within four weeks prior to enrolment
  - Neutrophils ≥ 1.5 x 10^9/L, haemoglobin ≥ 9 g/dL or haemoglobin ≥ 5.6 mmol/L, platelets ≥ 100 x 10^9/L
  - Total bilirubin ≤ 1.5 × ULN, except for patients with Gilbert's syndrome who are excluded if total bilirubin > 3.0 × ULN or direct bilirubin ≥1.5 × ULN
  - SGPT/ALT and SGOT/AST ≤ 2.5 x ULN
  - Albumin ≥ 30 g/L
  - Creatinine clearance > 40 ml/min as calculated by CKD-EPI 2021
- Participants must have the following electrolyte values within normal limits or corrected to be within normal limits with supplements prior to first dose of study medication:
  - Potassium (potassium level of up to 6.0 mmol/L is acceptable at study entry if associated with creatinine clearance ≥ 60 mL/min calculated using CKD-EPI formula). Mild decrease below lower limit of normal (LLN) is acceptable at study entry if considered not clinically significant by investigator.
  - Total magnesium, with the exception of magnesium level > ULN – 3.0 mg/dL (1.23 mmol/L) associated with creatinine clearance ≥ 60 mL/min calculated using CKD-EPI formula. Mild decrease below LLN is acceptable at study entry if considered not clinically significant by Investigator.
  - Total calcium (corrected for serum albumin) level of up to 12.5 mg/dL (3.1 mmol/L) is acceptable at study entry if associated with creatinine clearance ≥ 60 mL/min calculated using CKD-EPI formula. Mild decrease below LLN is acceptable at study entry if considered not clinically significant by Investigator.
  - Patients who are receiving corticosteroid treatment with dexamethasone, must be treated with a dose of ≤4 mg/day (or other corticosteroids equivalent dose) for a minimum of 7 days prior to the initiation of study treatment.

- Women of childbearing potential (WOCBP) must have a negative serum (or urine) pregnancy test within 72 hours prior to enrolment. A positive urine pregnancy test result must immediately be confirmed using a serum test. A pregnancy test will have to be reported within 7 days prior to the first dose of the study treatment.

Note: women of childbearing potential are defined as premenopausal females capable of becoming pregnant (i.e., females who have had any evidence of menses in the past 12 months, with the exception of those who had prior hysterectomy). However, women who have been amenorrhoeic for 12 or more months are still considered to be of childbearing potential if the amenorrhea is possibly due to prior chemotherapy, antioestrogens, low body weight, ovarian suppression, or other reasons.

- Patients of childbearing / reproductive potential should use adequate birth control measures during the study treatment period and for at least 7 months after the last dose of treatment. A highly effective method of birth control is defined as a method which results in a low failure rate (i.e., less than 1% per year) when used consistently and correctly. Such methods include:
  - Combined (oestrogen and progestogen containing) hormonal contraception associated with inhibition of ovulation (oral, intravaginal, transdermal)
  - Progestogen-only hormonal contraception associated with inhibition of ovulation (oral, injectable, implantable)
  - Intrauterine device (IUD)
  - Intrauterine hormone-releasing system (IUS)
  - Bilateral tubal occlusion
  - Vasectomized partner
  - Sexual abstinence (the reliability of sexual abstinence needs to be evaluated in relation to the duration of the clinical trial and the preferred and usual lifestyle of the patient)
- Female subjects who are breast feeding should discontinue nursing prior to the first dose of study treatment and until 7 months after the last study treatment.
- Before patient 's enrolment, written informed consent must be given according to ICH/GCP, and national/local regulations.

CRITERES D'EXCLUSION

- Local therapy (surgery and / or radiotherapy) indicated per local investigator. **Note**: in case of patients with multiple meningioma lesions, in whom resection and / or radiotherapy of individual lesions is indicated, patients may be included after local therapy (with a 4-week gap between surgery / end of radiotherapy and start of treatment), if at least one remaining lesion fulfils the inclusion criteria.
- Any prior systemic treatment regardless of the timing.
- Life expectancy is less than nine weeks.
- Prior or concurrent malignancy whose natural history or treatment has the potential to interfere with the safety or efficacy assessment of the study treatment.
- Contraindication to MRI, CT or PET
- Unstable cardiac conditions (congestive heart failure, angina pectoris, myocardial infarction within one year before enrolment, uncontrolled hypertension, clinically significant arrhythmias)
- Psychological, familial, sociological, or geographical conditions could potentially hamper compliance with the study protocol and follow-up schedule.
- Known hypersensitivity to the active substance or to any excipients.

BILAN D'INCLUSION

Dans les 4 semaines avant l'inclusion/randomisation :

- Antécédents médicaux et conditions médicales actuelles
- Informations sur la maladie primitive (date du diagnostic initial, histologie, aspects moléculaires et traitements antérieurs)
- Données démographiques (âge, sexe)
- Outil de dépistage de l'évaluation gériatrique G8 (≥ *70 ans*)
- Examen clinique, PS-ECOG
- Signes vitaux : pression artérielle, pouls, poids, taille et température corporelle
- Enregistrement de la dose de corticostéroïdes
- Médicaments concomitants
- ECG à 12 dérivations
- FEVG (*échographique ou scintigraphique*)
- Biologie locale : hématologie, biochimie, INR
- Questionnaires de qualité de vie : QLQ-C30 (v3), BN-20, IL46
- Echelle NANO
- SSTR-PET (*obligatoire*)
- Bloc archivé FFPE (*optionnel*)

Dans les 2 semaines avant l'inclusion/randomisation :

- IRM cérébrale
- Scanner thoraco-abdominopelvien (*si cliniquement indiqué*)

Dans les 3 jours avant l'inclusion/randomisation :

- Test de grossesse sérique ou urinaire (*si applicable*)

Prescriptions médicales à fournir

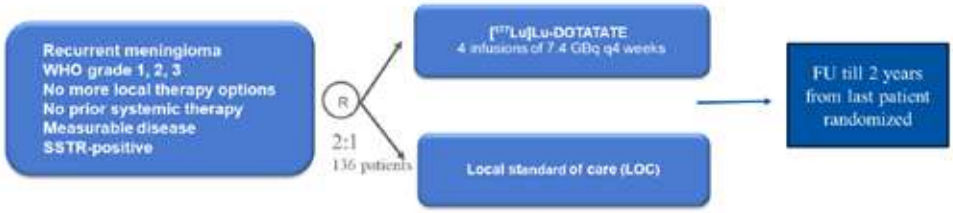
- ☐ FEVG (*échographique ou scintigraphique*)
- ☐ IRM cérébrale
- ☐ SSTR-PET
- ☐ Scanner thoraco-abdominopelvien (*si cliniquement indiqué*)

TRAITEMENT

Bras A (experimental) : [^{177}Lu]Lu-DOTATATE en perfusion IV de 7.4 GBq toutes les 4 semaines +/- 1 semaines (4 cycles)

Bras B (standard) : au de l'choix investigateur

- Hydroxycarbamide : 15 à 30 mg/kg x 1/jour PO
- Bevacizumab : 7,5 ou 15 mg/kg/3 semaines IV
- Sunitinib : 50 mg x 1/jour 4 semaines/6 PO
- Octreotide 20 mg (3 cycles) puis 30 mg/4 semaines IM
- Everolimus : 10 mg x 1/jour PO
- Soins Oncologiques de Support



Randomisation : 2:1

Traitement à débuter : dans les 3 semaines après la randomisation.

Traçabilité du recueil du consentement

A renseigner dans CR médical d'annonce si le patient signe le jour même
OU
Dans l'onglet « Infos complément » du formulaire de Recherche Clinique sur HM le jour du screening.

Données nécessaires à l'inclusion

A renseigner dans la partie « Données nécessaires à l'inclusion » du formulaire de Recherche Clinique sur HM

Classification histologique (WHO CNS5)	□ Grade 1	□ Grade 2-3
Age	□ ≤ 60 ans	□ > 60 ans
Taille de la tumeur	□ ≤ 43 mm	□ > 43 mm
Choix de traitement si bras B :	□ Hydroxycarbamide □ Bevacizumab □ Sunitinib □ Octreotide □ Everolimus □ Soins Oncologiques de Support	
Statut ménopausique :	_____	
Dose de corticoïdes :	_____	

Validation des critères d'éligibilité par l'investigateur

A renseigner dans la partie « validation des critères d'inclusion » du formulaire de Recherche Clinique sur HM

E.7 : Essai E-LUMEN

Etude ELUMEN : étude de phase 2b, visant à évaluer l'efficacité de l'ajout d'évérolimus au traitement par le 177Lu-DOTATATE (Lutathera®), chez des patients ayant un méningiome réfractaire de grade II/III.

Mis à jour le 12 novembre 2025

Type(s) de cancer(s) :

- Méningiome réfractaire

Spécialité(s) :

- Radiothérapie
- Thérapies Ciblées
- Immunothérapie - Vaccinothérapie

Sexe :

hommes et femmes

Catégorie âge :

Entre 18 et 80 ans.

Promoteur :

Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy

Etat de l'essai :

ouvert aux inclusions

Avancement de l'essai :

Ouverture prévue le : -
Ouverture effective le : 29/11/2024
Fin d'inclusion prévue le : 01/03/2026
Fin d'inclusion effective le : -
Dernière inclusion le : -
Nombre d'inclusions prévues:
France: 28
Tous pays: -
Nombre d'inclusions faites :
France: -
Tous pays: -
Nombre de centre prévus :
France: 12
Tous pays: -

Résumé
Le méningiome, tumeur intracrânienne la plus fréquente du système nerveux central, touche principalement les personnes âgées d'une cinquantaine d'années. Les méningiomes sont généralement subdivisés en deux catégories : les méningiomes a priori non agressifs (grade I) et les méningiomes à haut risque, agressifs (grade II/atypique et III/anaplasique). Les traitements conventionnels actuels des méningiomes sont la chirurgie et la radiothérapie. Lorsque ces traitements ne sont plus envisageables, les méningiomes sont considérés comme réfractaires, quel que soit leur grade, et dans ces cas rares, l'arsenal thérapeutique est réduit aux quelques traitements qui ont montré une efficacité limitée. Les méningiomes réfractaires, et en particulier les méningiomes de grade 2 et 3, ont un très mauvais pronostic avec une survie sans progression à 6 mois (SSP-6) de 26%. Le groupe européen d'évaluation de la réponse en neuro-oncologie (RANO) recommande que dans tout nouveau méningiome de grades 2 et 3, une thérapie qui atteint une SSP-6 >30% dans les essais de phase II soit considérée comme prometteuse.
En médecine nucléaire, la radiothérapie par récepteur peptidique (Peptide Receptor Radionuclide Therapy ou PRRT) au 177Lu-DOTATATE, actuellement utilisée à titre compassionnel dans les méningiomes réfractaires, déploie un effet similaire à celui de l'octréotide et semble très prometteuse, avec une PFS-6 préliminaire de 94 % et une survie globale à 12 mois (SG-12) de 88 % dans les méningiomes de grade I. Cependant, sa PFS-6 est réduite à 28% avec une SG-12 de 65% dans les méningiomes de grade II et III de l'OMS. Récemment, l'octréotide non radiomarqué et la combinaison d'évérolimus ont atteint une SSP-6 de 55% et une SG-12 de 75% dans une population de 90% de méningiomes de grades II et III mais la présente étude ne vise pas à comparer les analogues radioactifs et non radioactifs.
L'hypothèse de recherche est que l'ajout d'évérolimus inhibiteur de la voie mTOR, va potentialiser l'effet du 177Lu-DOTATATE en augmentant la radiosensibilité des cellules tumorales et ainsi allonger la SSP-6 chez les patients atteints de méningiomes réfractaires de grades II et III.
L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité de l'ajout d'évérolimus au traitement avec 177Lu-DOTATATE ou Lutathera® sur la survie sans progression à 6 mois dans le méningiome réfractaire de grade II/III.
Les patients recevront de l'évérolimus débuté 5 jours avant la première administration de 177Lu-DOTATATE (organisée dans les 4 semaines suivant la visite d'inclusion) en continu pendant 7 mois.
Les patients auront des visites de suivi tous les 2 mois (V2, V4, V6 et V8) après l'administration du 177Lu-DOTATATE (tous les 2 mois) avec des scintigraphies pour dosimétrie.
Ils auront également des consultations de suivi programmées 1 mois après chaque cycle de 177Lu-DOTATATE (V3, V5, V7 et V9).

Population cible

- **Type de cancer :** Méningiome réfractaire
- **Sexe :** hommes et femmes
- **Age :** Entre 18 et 80 ans.

Références de l'essai

- **N°RECF :** RECF-005909
- **EudraCT/ID-RCB :** 2023-508400-38-00
- **Liens d'intérêt :** https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06126588

Caractéristiques de l'essai

- **Type de l'essai :** thérapeutique
- **Essai avec tirage au sort :** Non
- **Essai avec placebo :** Non
- **Phase :** 2
- **Etendue d'investigation :** multicentrique - France

Détails plus scientifiques

Titre officiel de l'essai : Évaluation de l'ajout de l'évérolimus au 177Lu-DOTATATE dans le traitement des méningiomes réfractaires de grades 2 et 3 : essai clinique de phase IIb.

Résumé à destination des professionnels : Il s'agit d'une étude nationale multicentrique de phase 2b, non randomisée, visant à évaluer l'efficacité de l'ajout d'évérolimus au traitement par 177Lu-DOTATATE (Lutathera®) sur la survie sans progression à 6 mois chez des patients ayant un méningiome réfractaire de grade II/III. Les patients reçoivent de l'évérolimus, débuté 5 jours avant la première administration de 177Lu-DOTATATE (organisée dans les 4 semaines suivant la visite d'inclusion) en continu pendant 7 mois. Les patients auront dse visite de suivi tous les 2 mois après l'administration de 177Lu-DOTATATE (V2, V4, V6 et V8) et auront des scintigraphies pour dosimétrie. Les patients auront des consultations de suivi programmées 1 mois après chaque cycle de 177Lu-DOTATATE (V3, V5, V7 et V9).

Objectif(s) principal(aux) : Évaluer l'efficacité de l'ajout d'évérolimus au traitement avec 177Lu-DOTATATE ou Lutathera® sur la SSP-6 dans le méningiome réfractaire de grade II/III.

Objectifs secondaires :

- Évaluer, dans le méningiome réfractaire de grade II/III, l'efficacité de l'ajout d'évérolimus au 177Lu-DOTATATE sur la SG-12, la croissance tumorale et la tolérance/toxicité.
- Evaluer l'impact de la dosimétrie tumorale sur la SSP-6 et la SG-12 sera également évalué, et l'évolution sur 6 mois de la qualité de vie sera décrite.

Critères d'inclusion :

- Patient adulte ≥ 18 ans et < 80 ans au moment de la signature du consentement.
- Patients atteints d'un méningiome réfractaire c'est-à-dire après échec des traitements conventionnels ou lorsque la mise en oeuvre du traitement est non réalisable.
- Statut de performance de l'OMS ≤ 1.
- Patient atteint d'un méningiome de grade II ou III, confirmé par l'histologie, ne pouvant être traité par chirurgie ou radiothérapie, et présentant une progression clinique ou radiologique.
- Détérioration clinique ou 10 % au moins du taux de croissance de la tumeur, défini comme le produit des deux plus grands diamètres de la lésion cible dans les 6 mois.
- Expression des récepteurs de la somatostatine déterminée par la TEP/TDM au 68Ga-DOTATOC.
- Patient ayant passé une IRM cérébrale et une TEP au 68Ga-DOTATOC au cours des 2 derniers mois.
- Fonction hématologique : hémoglobine ≥ 9 g/dL, polynucléaires neutrophiles ≥ 1,5 x 10^9/L, plaquettes ≥ 100 x 10^9/L.
- Fonction hépatique : bilirubine totale ≤ 1,5 x LSN et transaminases ≤ 2,5 x LSN.
- Fonction rénale : albumine ≥ 30 g/l et clairance de la créatinine ≥ 40 mL/min (selon la formule Cockcroft-Gault).
- Contraception efficace pour les femmes et les hommes en âge de procréer.

- Affiliation à un régime de sécurité sociale.
- Consentement éclairé signé.

Critères de non inclusion :

- Intolérance au lactose et mises en garde spéciales mentionnées dans le SmPC de l'évérolimus (Affinitor).
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.des RCP du Lutathera.
- Contre-indication au 177Lu- Insuffisance cardiaque NYHA III ou IV.
- Hypersensibilité à l'évérolimus.
- Les patients ne doivent pas prendre les traitements suivants: Autres dérivés de la rapamycine (sirolimus, temsirolimus, déforolimus) et autres immunosuppresseurs.
- Co-administration avec des inhibiteurs et inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de la pompe d'efflux multi-médicaments P-glycoprotéine (PgP) : Kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télithromycine, clarithromycine, néfazodone, ritonavir, atazanavir, saquinavir, darunavir, indinavir, nelfinavir.
- Si l'évérolimus est pris avec des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale ayant un index thérapeutique étroit (par exemple pimozide, terfénadine, astémizole, cisapride, quinidine ou dérivés d'alcaloïdes de l'ergot de seigle), le patient doit être surveillé pour détecter les effets indésirables décrits dans les informations produit du substrat du CYP3A4 administré par voie orale.
- Contre-indication à l'IRM ou à la TEP/TDM 68Ga-DOTATOC.
- Personne visée aux articles L. 3212-1 et L. 3213-1 (soins psychiatriques).
- Patient incapable de se rendre aux visites de suivi sur une période de 12 mois.
- Les patients qui participent à un essai de recherche clinique interventionnelle pendant la durée de l'étude ELUMEN.
- Individus visés aux articles 10, 31, 32, 33 et 34 du règlement (UE) n° 536/2014.
- Femme enceinte, accouchée ou allaitante.
- Adulte faisant l'objet d'une mesure de protection juridique (telle que la tutelle, la curatelle).
- Adulte qui n'est pas en mesure de donner son consentement.

Critère(s) d'évaluation principal(aux) : Survie sans progression à 6 mois.

E.8 : Essai BIOMÈDE-Gliome

Promoteur Gustave ROUSSY	**Pôle : ONU** **Organe et situation :** Gliome, initial	**Identité patient**
Investigateur principal Elodie VAULEON (30.04) **ARCI** Nolwenn GUYOT (29.76)	**BIOMEDE-Gliome**/Phase III Biological Medicine for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) Eradication **Critère principal :** Survie sans progression	*Coller ici l'étiquette du patient*

CRITÈRES D'INCLUSION

- Diagnosis Criteria:
  - **Diagnosis of DIPG (clinical and radiological)**. As biopsy is not standard for these tumors, an informed consent is required for the necessary histological verification. [Biopsy-part of BIOMEDE 2.0 trial]

    or
  - **Histological diagnosis of DIPG** (i.e. H3K28M or EZHIP positive Diffuse Midline Glioma located in the pons) in case the biopsy was performed before study entry. The diagnosis will be defined by 1/ diffuse glioma, 2/ H3K28M mutation or loss of H3K28 trimethylation together with EZHIP overexpression. In this situation, patient will sign the consent after the diagnosis to allow central review and biomarkers assessment thereafter.

    or
  - **Non-DIPG diffuse midline gliomas (ND-DMG), H3K28M mutant or with H3K28 trimethylation loss together with EZHIP overexpression**, will be eligible for the trial after biopsy or surgery. As biopsy and surgery is considered as standard practice for these locations, informed consent for the biopsy will not be necessary. Patient will sign the consent after the diagnosis to allow central review and biomarkers assessment thereafter.

    or
  - **Non-DIPG diffuse midline gliomas (ND-DMG)** will be eligible for the trial before the biopsy in case the diagnosis is clinically or radiologically suspected. Informed consent for the biopsy and molecular analysis will be necessary. *Then, if the central pathology review concludes to a ND-DMG with H3K28M mutant or H3K28 trimethylation loss together with EZHIP overexpression, these patients will be eligible for the treatment part of the trial.*
- Eligible for a biopsy, or biopsy material available for the biomarker assessment.
- Age > 6 months, with no upper age limit. Children between 6 months and 3 years will be discussed on a case by case basis for inclusion in the study for the feasibility of the stereotactic biopsy.
- Eligible for cerebral or craniospinal radiotherapy.
- Tumor at diagnosis: no prior chemotherapy for the present cancer; no prior cerebral radiation therapy even for another neoplasm. Surgery is allowed when performed for diagnostic or therapeutic purpose.
- Metastatic diseases or spinal tumors allowed; in this case, patients would receive craniospinal or spinal radiotherapy and medical treatment (everolimus or ONC201) will be postponed and only started after the end of radiotherapy.
- Patients must be affiliated to a social security system or beneficiary of the same according to local requirements.
- Written informed consent from parents/legal representative, patient, and age-appropriate assent before any study-specific procedures are conducted according to local, regional or national guidelines.

- Patient enrolled in the BIOMEDE 2.0 study
- Life expectancy > 12 weeks after the start of study treatment.
- Histological diagnosis of DIPG (as per the WHO criteria) confirmed by central pathology review,

  or

  Typical radiology of a DIPG (mandatory central radiological review) as well as the short clinical history (less than three months of pre-existing symptoms) in case of suspected DIPG but no histological confirmation (biopsy not informative),

  or

  Histological diagnosis of ND-DMG confirmed by central pathology review, with:
  - mutation in the histone H3.1, H3.2, H3.3 genes

    or
  - loss of H3K28me3 and EZHIP overexpression by immunohistochemistry.
- Karnofsky performance status scale or Lansky Play Scale > 50%. The PS should not take the neurologic deficit per se into account. NB: Children and adults with a worse performance status due to glioma-related motor paresis can be included.
- Effective and appropriate contraception for patients (male and female) of reproductive potential during their entire participation in the study and during 6 months after the end of treatment. Effective contraception is defined in Appendix 5.
- Negative pregnancy test (serum beta-HCG or urinary test) evaluated within one week prior randomization in sexually active females of reproductive potential.
- Absolute neutrophil count > 1.5 x 10^9/l, Platelets > 100 x 10^9/l.
- Total bilirubin < 1.5 x ULN, AST and ALT< 2.5 x ULN.
- Serum creatinine < 1.5 X ULN for age. If serum creatinine > 1.5 x ULN, creatinine clearance must be > 70 ml/min/1.73 m² (as per local practice).
- Normal coagulation tests within the local reference ranges.
- Written informed consent from parents/legal representative, patient, and age-appropriate assent before randomization according to local, regional or national guidelines.

CRITÉRES D'EXCLUSION

- Uncontrolled spontaneous massive intratumor bleeding. Patients with post-operative bleeding will be allowed to enter the study provided the hemorrhage is controlled. Same rule applies for the other post-operative complications (infection, CSF leakage, absence of wound closure, subdural collection…).
- Any other concomitant anti-cancer treatment not foreseen by this protocol is not allowed, except corticosteroids and Bevacizumab which are allowed during the protocol. Bevacizumab is not allowed before and until 15 days after the surgery. The use of bevacizumab or corticosteroids will be taken into account when judging the possibility of progression/pseudoprogression.
- Any other cancer diagnosed during the last 5 years.
- Uncontrolled intercurrent illness or active infection.
- Any other co-morbid condition that in the investigator's opinion would impair study participation.
- Unable for medical follow-up (geographic, social or mental reasons).
- Patient previously treated with irradiation on the brainstem for another neoplasm.
- Participation in another clinical study with an investigational product while on study treatment.
- Patient under guardianship or deprived of his/her liberty by a judicial or administrative decision or incapable of giving his/her consent.
- Current organ toxicity > grade 2 according to the NCI-CTCAE version 5.0 (see Appendix 2) especially cardiovascular or renal disease (including but not limited to: congenital long QT syndrome, nephrotic syndrome, glomerulopathy, uncontrolled high blood pressure despite adequate treatment).
- ONC201 administration should be avoided for patients with:
    - Prolongation of QT/QTcF interval (QTc interval > 480 milliseconds) preferably using Frederica's QT correction formula on two ECGs separated by at least 48 hours.
    - A history of Torsades de pointes or heart failure, hypokalemia, or family history of prolonged QT Syndrome.
    - Required concomitant use of medication(s) known to prolong the QT/QTc interval.

  In this case, patients will be treated in the Everolimus arm without randomization (except if contra-indication to Everolimus).
- Pregnant or breastfeeding women.
- Patients with chronic HBV disease compatible with the trial are not excluded from the study. These patients randomized to everolimus treatment will have regular viral load monitoring throughout the study.
- Patients taking strong P450 inhibitors or inducers or PgP inhibitors are not excluded from the study but drug concentration of everolimus should be monitored carefully to avoid toxicity. Preferably alternative medications should be considered. See Appendix 4 for a list of CYP3A4 inducers and inhibitors.
- Patient with known congenital galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption will not be randomized and will be treated in the ONC201 arm (except if contra-indication to ONC201).
- Patients with known hypersensitivity to any component of Everolimus (active substance, other rapamycin derivatives or excipients) will not be randomized and will be treated in the ONC201 arm (except if contra-indication to ONC201).
- Patients with known hypersensitivity to any component of ONC201 (drug product or excipients) will not be randomized and will be treated in the Everolimus arm (except if contra-indication to Everolimus).

E.9 : Essai ACSÉPEMIGATINIB

Promoteur Unicancer	**RCP :** NA **Organe et situation : Tumeurs solides**	**Identité patient**
	ACSEPEMIGATINIB-TSOLIDE /Phase II	
Investigateur principal Elodie VAULEON (30.04)	Essai de phase II évaluant l'efficacité du pemigatinib chez des patients atteints d'une tumeur solide récurrente et/ou métastatique présentant une altération du FGFR	
IARC Maud MATHIEU (31.59), Angélina DUCHESNE (30.06)	**Critère principal :** Proportion de patients présentant une réponse objective ou une diminution d'au moins 30 % de la cinétique de croissance de la tumeur à la progression de la maladie sous le traitement de l'étude par rapport à celle calculée à partir des deux évaluations de la tumeur avant le traitement	*Coller ici l'étiquette du patient*

CRITÈRES D'INCLUSION

1. Histologically or cytologically confirmed solid tumor
2. Patient with locally reccurent unresectable and/or advanced or metastatic disease harboring a FGFR1,2,3 fusion/rearrangement or mutation (cf appendix 8 of the protocol)
3. Age ≥ 18 years
4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of ≤ 2
5. Patient for whom there is no appropriate therapeutic alternative and for whom a FGFR inhibitor is indicated by the institution or the regional multidisciplinary consultation meeting and who may derive a benefit, according to the physician assessment
6. Estimated life expectancy >3 months
7. Mesurable disease according to RECIST1.1, whatever the disease location. Tumor lesions located in a previously irradiated area, or in an area subjected to other loco-regional therapy, are considered measureable if progression has been clearly demonstrated in the lesion.
8. Availaibility of 2 pre-treatment tumor evaluations performed with an interval of at least 4 weeks and no more than 3 months between the examinations (CT or MRI, but same technics for both) and without any cancer treatment during this period
9. Patient with a minimal trend at 0.1 mm/day increase in tumor growth kinetics between pre-treatment and baseline scan, as assessed by the investigator
10. Adequate hematologic function: ANC > 1.5 x 10^9 /L; platelets > 75 x 10^9 /L; haemoglobin > 9.0 g/dL. Transfusion is allowed with a 2-week washout period before treatment initiation
11. Adequate hepatic function: ALT and AST < 2,5 x ULN (≤ 5 x ULN for liver metastasis); total bilirubin < 1.5 x ULN (< 2.5 x ULN if Gilbert's syndrome or liver metastasis); ALP < 3 x ULN
12. Adequate renal function: serum creatinine clearance > 30 mL/minute based on Cockroft-Gault formula
13. Value of serum phosphate ≤ ULN and value of serum calcium within institutional normal range (or serum albumin-corrected calcium within normal range when serum albumin is outside of the normal range)
14. Potassium levels within institutional normal range; supplementation can be used to correct potassium level during the screening.
15. Men, and women of childbearing potential (WOCBP) must agree to use adequate contraception for the duration of trial participation and for at least one week after the last dose of pemigatinib. Men must also agree to not donate sperm and women must agree to not donate oocytes during the specified period
16. Women of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test performed within 14 days before treatment initiation
17. Patient is affiliated to a social security system
18. Patient must have signed a written informed consent form prior to any trial specific procedures. When the patient is physically unable to give their written consent, a trusted person of their choice, independent from the investigator or the sponsor, can confirm in signing the patient's consent.

CRITÈRES D'EXCLUSION

1. Hematologic malignancies
2. Known hypersensitivity or severe reaction to pemigatinib or excipients of pemigatinib (refer to the Investigator Brochure)
3. Patient with a disease and a FGFR alteration covered by a marketed indication for any selective FGFR inhibitor (e.g cholangiocarcinoma with FGFR2-fusion or a FGFR mutation are not eligible, while FGFR1 or 3 fusion are eligible)
4. Patient who received prior selective FGFR inhibitor
5. Patient who can be included in a recruiting study assessing FGFR inhibitor (including pemigatinib)
6. Current evidence of clinically significant corneal or retinal disorder as confirmed by ophthalmologic examination
7. Other current malignancy, with the exception of adequately treated cone-biopsied in situ carcinoma of the cervix uteri and basal or squamous cell carcinoma of the skin. Cancer survivors, who have undergone potentially curative therapy for a prior malignancy, have no evidence of that disease for 5 years or more and are deemed at negligible risk for recurrence, are eligible for the trial
8. History of calcium and phosphate hemostasis disorder or systemic mineral imbalance with ectopic calcification of soft tissues (exception: commonly observed calcifications in soft tissues such as skin, kidney tendon, or vessels due to injury, disease, or aging in the absence of systemic mineral imbalance)
9. Significant gastrointestinal disorder(s) that could interfere with absorption, metabolism, or excretion of pemigatinib
10. Inability to swallow and retain oral medication
11. Clinically significant or uncontrolled cardiac disease, including unstable angina, acute myocardial infarction within 6 months from Day 1 of study drug/treatment administration, New York Heart Association Class III or IV congestive heart failure, and uncontrolled arrhythmia (participants with pacemaker or with atrial fibrillation and well-controlled heart rate are allowed)
12. History or presence of an abnormal ECG that, in the investigator's opinion, is clinically meaningful. A screening QTcF interval > 480 ms is excluded.
13. Evidence of active hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infection (defined as elevated transaminases or cirrhosis; chronic HBV/HCV infection with no cirrhosis and no elevated transaminases is allowed)
14. Known HIV infection exept if undetectable viral load
15. Other active chronic or current infectious disease requiring systemic antibiotic, antifungal, or antiviral treatment within 2 weeks before enrollment (participants with asymptomatic chronic infections on prophylactic treatment are allowed)
16. Prior anticancer therapy, including radiotherapy, endocrine therapy, immunotherapy, chemotherapy or other investigational agents within the last 4 weeks (6 weeks for nitrosoureas and mitomycin C). A 1-week washout is permitted for palliative radiation to non-CNS disease. Patients must have recovered (≤ Grade 1) from AEs from previously administered therapies or local treatments before treatment initiation (excluding alopecia, anemia and decreased creatinine clearance)
17. Use of any potent CYP3A4 inhibitors or inducers or moderate CYP3A4 inducers within 14 days or five half-lives (whichever is shorter) before the first dose of study drug
18. Any condition which in the Investigator's opinion makes it undesirable for the subject to participate in the trial or which would jeopardize compliance with the protocol
19. Inability or unlikeliness of the participant to comply with the dose schedule or with the medical evaluations and follow-up required by the trial because of geographic, familial, social, or psychological reasons
20. Women who are pregnant or breastfeeding
21. History of hypovitaminosis D requiring supraphysiologic doses (eg, 50,000 UI/weekly) to replenish the deficiency
22. Participation in another therapeutic trial within the 30 days prior to inclusion
23. Individuals deprived of liberty or placed under protective custody or guardianship.

Traitements et aliments interdits :

1. Utilisation d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4
2. Toute utilisation concomitante d'un inhibiteur du FGFR
3. Tout autre médicament expérimental de l'étude, quelle qu'en soit l'indication
4. Utilisation antérieure de regorafénib
5. Utilisation de tout médicament anticancéreux autre que le médicament à l'étude testé dans le cadre de ce protocole
6. Les médicaments liant le phosphate à base de calcium
7. Vin rouge, oranges de Seville, pamplemousse, pomélos, agrumes exotiques.

BILAN D'INCLUSION

Dans les 28 jours avant le début de traitement :

8. Consentement éclairé écrit daté et signé
9. Examen clinique + ECOG
10. Signes vitaux (Taille, Poids, TA, T°C, FC, FR)
11. ECG
12. Calcul de la cinétique tumorale
13. Bandelette urinaire
14. Sérologie hépatite B et C
15. Examen ophtalmologique
16. Analyse centralisée : ADNct
17. Bloc tumoral archivé
18. Questionnaire EORTC QLQ-C30

Prescription médicales à fournir

□ CT-Scan ou IRM
□ Examen ophtalmologique

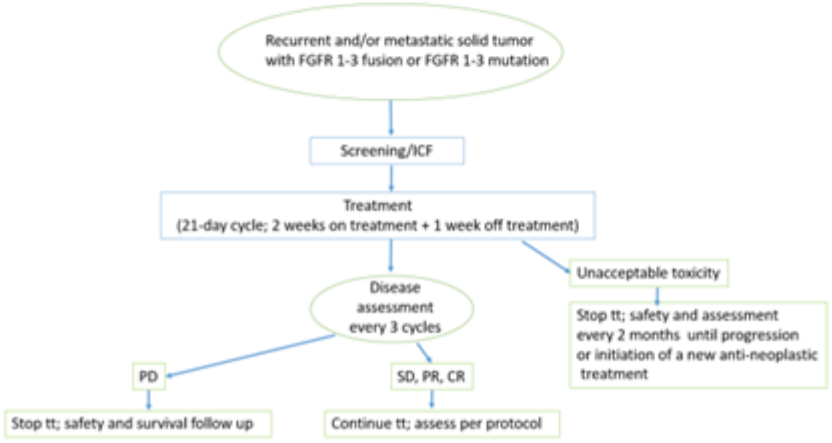
Dans les 14 jours avant le début de traitement :

1. Bilan biologique : NFS, Plaquettes, Ionogramme complet (Chlore, Sodium, Potassium, Calcium, Albumine, LDH, Glucose, Créatinine selon Cockroft, Protéines totales), BH complet (Bilirubine directe et totale, Troponine, ASAT, ALAT, Phosphatases alcalines), TP, INR, TCA, Amylase, Lipase, Magnésium, Phosphore, Acide urique, Urée, Vitamine D, PTH
2. Test de grossesse sanguin *(si applicable)*

Dans les 7 jours avant le début de traitement :

1. CT-Scan ou IRM
   Deux évaluations tumorales par scanner ou IRM sont nécessaires avant le C1J1
   Elles doivent être espacés d'au moins 4 semaines et, au plus, de 3 mois.
   La première imagerie est réalisée en standard avant la signature du consentement et la deuxième dans les 7 jours avant le début du traitement.

TRAITEMENT



Pemigatinib 13,5mg 1 fois/jour (PO) pendant 14 jours, puis 7 jours de pause

Randomisation : NA

Traitement à débuter : dans les 28 jours après la signature du consentement

Tracabilité du recueil du consentement

A renseigner dans CR médical d'annonce si le patient signe le jour même ou dans l'onglet « Infos complément » du formulaire de Recherche Clinique sur HM le jour du screening.

Données nécessaires à l'inclusion

A renseigner dans la partie « Données nécessaires à l'inclusion » du formulaire de Recherche Clinique sur HM

Validation des critères d'éligibilité par l'investigateur

A renseigner dans la partie « validation des critères d'inclusion » du formulaire de Recherche Clinique sur HM

Rédaction :	Validation :	Approbation :
Fonction : Attaché(e) de Recherche Clinique **Nom :** BOUGUET Morgan, DUBOULLAY Hugo	**Fonction :** Directeur de la Recherche Clinique **Nom :** Dr LESIMPLE Thierry	**Fonction :** Directrice Qualité, Risques et Evaluation **Nom :** MAINGUY Marie