

THESAURUS DE LA SOCIÉTÉ DE NEURO-ONCOLOGIE BRETONNE

SNOB

1^{ère} réunion le 08 juillet 2005

Dernière mise à jour du 21 janvier 2022

Contact : e.vauleon@rennes.unicancer.fr

ARBRES DECISIONNELS : TUMEURS CEREBRALES

VERSION INITIALE VALIDEE LE 8 JUILLET 2005

VERSION N°12 VALIDEE LE 21 JANVIER 2022

MÉDECINS SIGNATAIRES DE LA DERNIERE MISE A JOUR :

Dr BASSE Victor	Oncologie médicale	Centre St Yves Vannes
Mr CHEVET Eric	Biologie	INSERM Rennes
Dr CHIFOREANU Dan Christian	Anatomopathologie	CHU Rennes
Dr EL KABBAJ Osman	Radiothérapie	Centre St Yves Vannes
Dr GIRARD Antoine	Médecine Nucléaire	CEM Rennes
Dr JAKSIC Nicolas	Radiothérapie	ICRB St Grégoire
Dr KLEIN Vincent	Radiothérapie	Centre St Yves Vannes
Dr LECOILLARD Isabelle	Radiothérapie	CEM Rennes
Dr LE GALL-SALAUN Amandine	Anesthésie	CHU Rennes
Dr LEMERCIER Sophie	Neurochirurgie	CHU Rennes
Dr LE RESTE Pierre-Jean	Neurochirurgie	CHU Rennes
Dr MENG Yuxia	Radiothérapie	GHBS Lorient
Dr MISSOHOU Fernand	Radiothérapie	Centre F. Baclesse Caen
Dr PANHELEUX Céline	Neurochirurgie	CHU Brest
Dr PELTIER Charles	Neurochirurgie	CHU Brest
Dr PROTIN Xavier	Médecine Générale	CHU Brest
Dr QUINTIN-ROUE Isabelle	Anatomopathologie	CHU Brest
Pr RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie	CHU Rennes
Dr SALIOU Vanessa	Neurologie	CHU Brest
Dr SIRE Christian	Radiothérapie	GHBS Lorient
Dr VAULEON Elodie	Oncologie médicale	CEM Rennes

INTERNES PRESENTS :

PANHELEUX Céline	Neuro-Chirurgie	CHU Brest
------------------	-----------------	-----------

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

AJA : Adolescents et Jeunes Adultes

- Responsable : Pierre LEBLOND
- Date : tous les lundis de 15h00 à 17h00
- Adresse mail : secretariatRCPAJA@lyon.unicancer.fr

GLITRAD : Gliome du tronc cérébral

- Responsable : Dr Florence LAIGLE-DONADEY
- Date : 4^{ème} mardi du mois à 18 h
- Adresse mail : florence.laigle-donadey@psl.aphp.fr

LOC : Lymphomes Oculo-Cérébraux

- Responsables : Pr Khê HOANG XUAN, Dr Carole SOUSSAIN, Dr Caroline HOUILLIER
- Dates : 1^{er} et 3^{ème} mardi du mois à 17h
- Adresse mail : caroline.houillier@aphp.fr

POLA : oligodendrogliome anaplasique, mixte ou GBMO

- Responsable : Dr Caroline DEHAIS
- Date : 2^{ème} mardi du mois à 17h
- Adresse mail : caroline.dehais@aphp.fr

RCP de recours méningiome et tumeurs méningées

- Responsable : Dr Matthieu PEYRE, Dr Michel KALAMARIDES
- Date : 2^{ème} mercredi du mois de 18h00 à 19h00
- Adresse mail : matthieu.peyre@aphp.fr

RENOCLIP bas grade

- Responsable : Dr Fabien RECH
- Date : 3^{ème} mardi du mois à 17h00
- Adresse mail : f.rech@chru-nancy.fr

RCP Tumeurs de la moelle

- Responsable : Dr Fabrice PARKER, Dr Chantal CAMPELLO, Dr Frédéric DHERMAIN
- Date : 1^{er} vendredi de chaque mois à 14h00
- Adresses mail : fabrice.paker@aphp.fr, chantal.campello@aphm.fr, frederic.dhermain@gustaveroussy.fr

TNG : Tumeurs Neuro-Gliales

- Responsables : Pr Ilyess ZEMMOURA, Pr Johan PALLUD
- Date : 1^{er} mardi de chaque mois à 17h00
- Adresses mail : ilyess.zemmoura@univ-tours.fr ou j.pallud@ch-sainte-anne.fr

RCP OncoNeuroTox

- Responsables : Dr Dimitri PSIMARAS, Dr Damien RICARD
- Date : 1^{er} jeudi de chaque mois à 16h00
- Adresses mail : dimitri.psimaras@aphp.fr, damien.ricard@m4x.org

RCP nationale des chordomes et chondrosarcomes adultes-enfants

- Responsables : Dr Sébastien FROELICH, Dr Hammid MAMMAR, Dr Kévin BECARRIA, Dr Stéphanie BOLLE
- Date : 3^{ème} mardi de chaque mois à 18h00
- Adresse mail : melanie.trehoux@aphp.fr

Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE CERVEAU ET RACHIS

TUMEUR

Type : Primitif Secondaire Inconnu **Siège de la tumeur (code CIM) :**

Commentaire localisation : Latéralité : Droite Gauche Médian Bilatérale

Si Rachis, atteinte vertébrale de à Etagé Unique

Métastases cérébrales ou rachidiennes : Nombre de métastases Taille de la plus volumineuse (cm)
Localisation des métastases :
Si métastases cérébrale, Classification RPA <input type="checkbox"/> Classe I : KPS ≥ 70 et âge ≤ 65ans et maladie primitive contrôlée et métastase cérébrale uniquement <input type="checkbox"/> Classe II : KPS ≥ 70 et âge > 65ans ou maladie primitive non contrôlée ou métastase cérébrale et extra-crâniennes <input type="checkbox"/> Classe III : KPS < 70
Immunohistochimie des métastases cérébrales ou rachidiennes
CK7 : <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - CK20 : <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - RE : <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - RP : <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - TTF1 : <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - HER2-neu : <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> ++ <input type="checkbox"/> +++ <input type="checkbox"/> Equivoque KRAS : <input type="checkbox"/> Muté <input type="checkbox"/> Sauvage <input type="checkbox"/> En attente <input type="checkbox"/> Non cherché BRAF : <input type="checkbox"/> Muté <input type="checkbox"/> Sauvage <input type="checkbox"/> En attente <input type="checkbox"/> Non cherché EGFR : <input type="checkbox"/> Muté <input type="checkbox"/> Sauvage <input type="checkbox"/> En attente <input type="checkbox"/> Non cherché Translocation ALK : <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> En attente <input type="checkbox"/> Non cherché Autres :

Bilan d'extension initial :

Prélèvement : Biopsie Exérèse partielle Exérèse subtotal Exérèse complète du |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_| Pas d'histologie

Type histologie (ADICAP) : Tumeur rare

Grade I II III IV V VI

Classification RPA (Gliomes) Classe III : âge < 50ans et PS = 0 Classe IV : âge < 50ans et PS=1-2
 Classe V : âge > 50ans et MMS < 27 ou biopsie seul et PS=1-2 Classe VI : âge > 50ans et PS=3-4

Conclusion du CRO (à compléter si document non joint)

Conclusion du CR ACP (à compléter si document non joint)

Mutations somatiques portées par la tumeur : 1p19q : Codéléité Non codéléité En attente Non cherché
 MGMT : Méthylé Non Méthylé En attente Non cherché
 IDH1 : Muté Non muté En attente Non cherché
 IDH2 : Muté Non muté En attente Non cherché
 Histons : Muté Sauvage En attente Non cherché
 BRAF : Muté Sauvage En attente Non cherché
 EGFR : Muté Sauvage En attente Non cherché
 Autres :

Mutations germinales (portées par le patient) :

Commentaires sur la Biologie Moléculaire :

Commentaires sur la tumeur :

PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE

Question posée :

Relecture de l'imagerie par le radiologue : Oui Non

Proposition de prise en charge :

Proposition d'inclusion dans un essai clinique :

Le sigle :



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

→ voir l'annexe correspondante

Le sigle :



signifie qu'il existe un essai clinique dans cette situation

→ 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

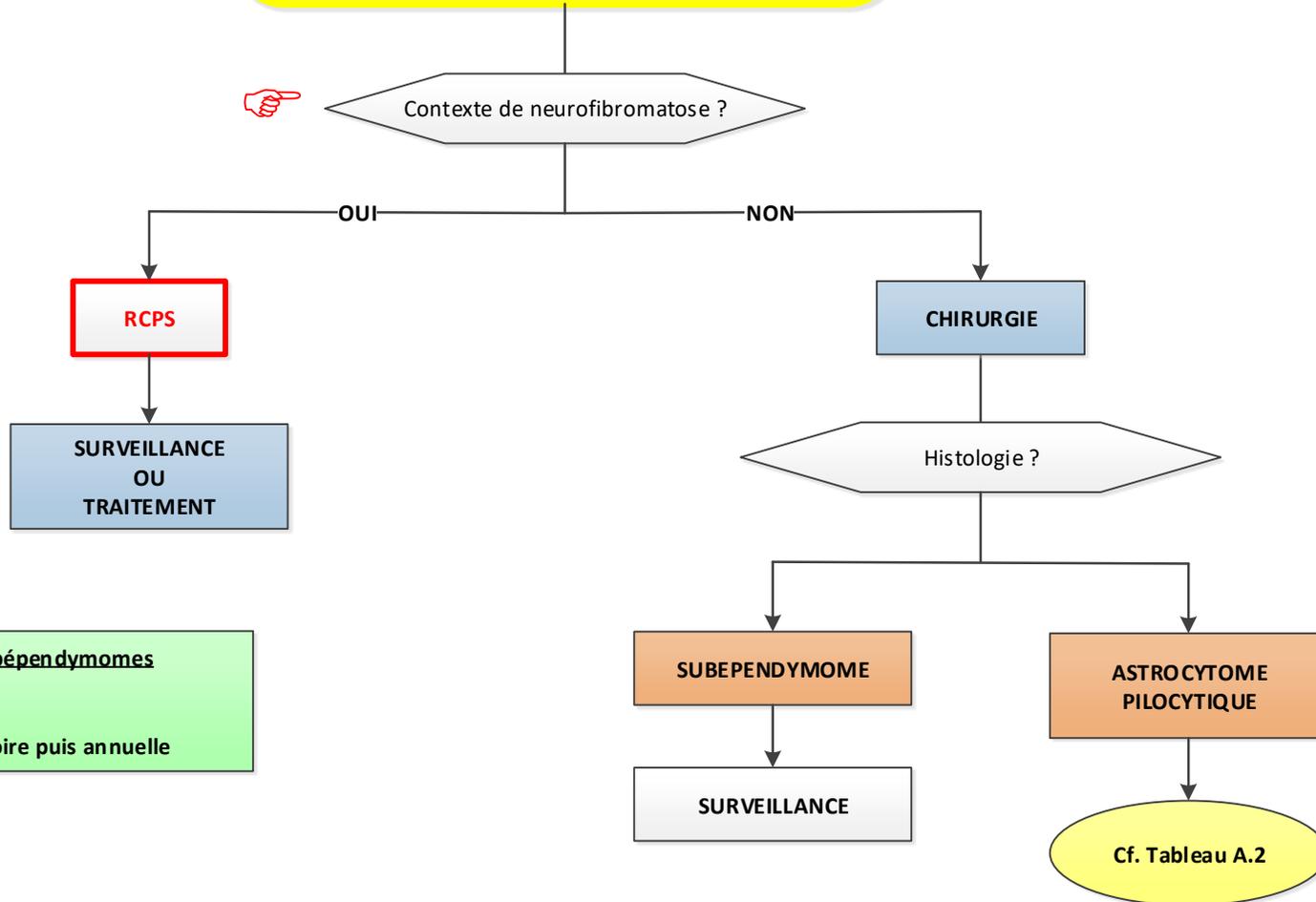
- C.1 Tumeur du tronc cérébral
- C.2 Tumeur évolutive du tronc cérébral (hors neurofibromatose)

E - TUMEURS EMBRYONNAIRES

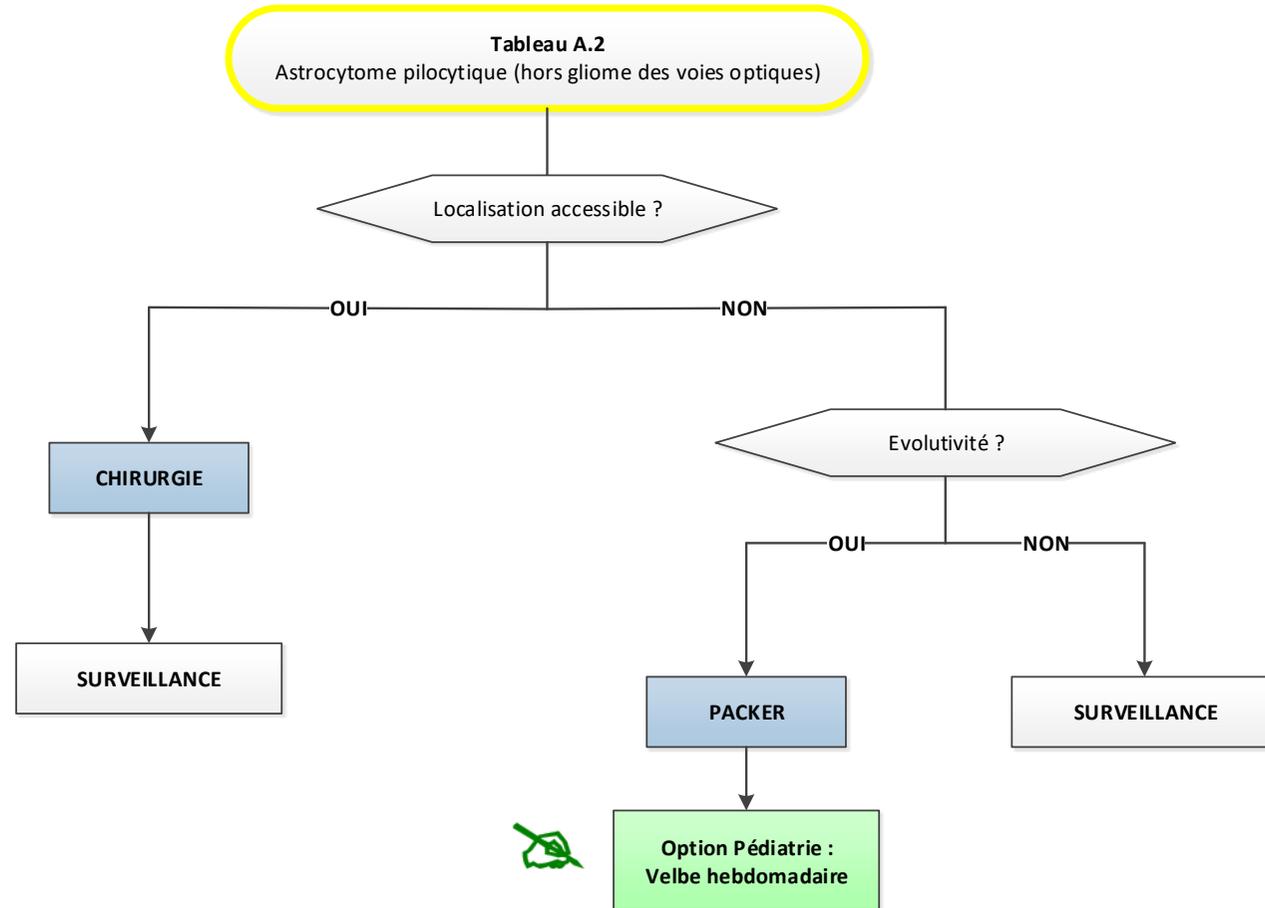
- E.1 Tumeur du cervelet
- E.2 Médulloblastome non métastatique de l'adulte
- E.3 Médulloblastome récidivant non opérable après radio-chimiothérapie
- E.4 Médulloblastome métastatique

Annexes
 D5 : NF1
 D6 : ENFANT – NF1
 D7 : ADULTE - NF1

Tableau A.1
 Aspect IRM très évocateur d'une tumeur gliale de grade 1



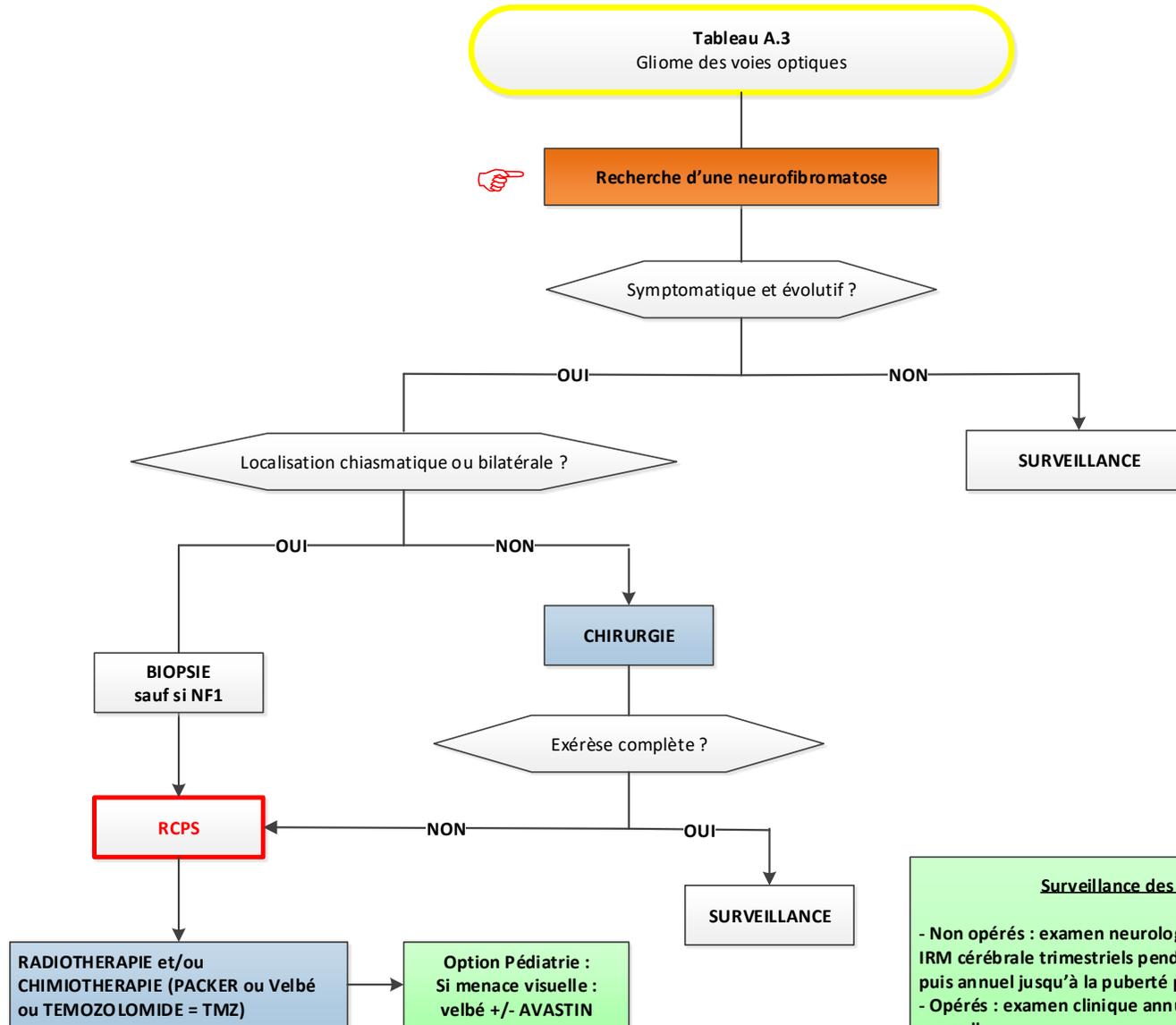
Surveillance des subépendymomes
 - Examen clinique annuel
 - IRM cérébrale post-opératoire puis annuelle



Surveillance des astrocytomes pilocytiques

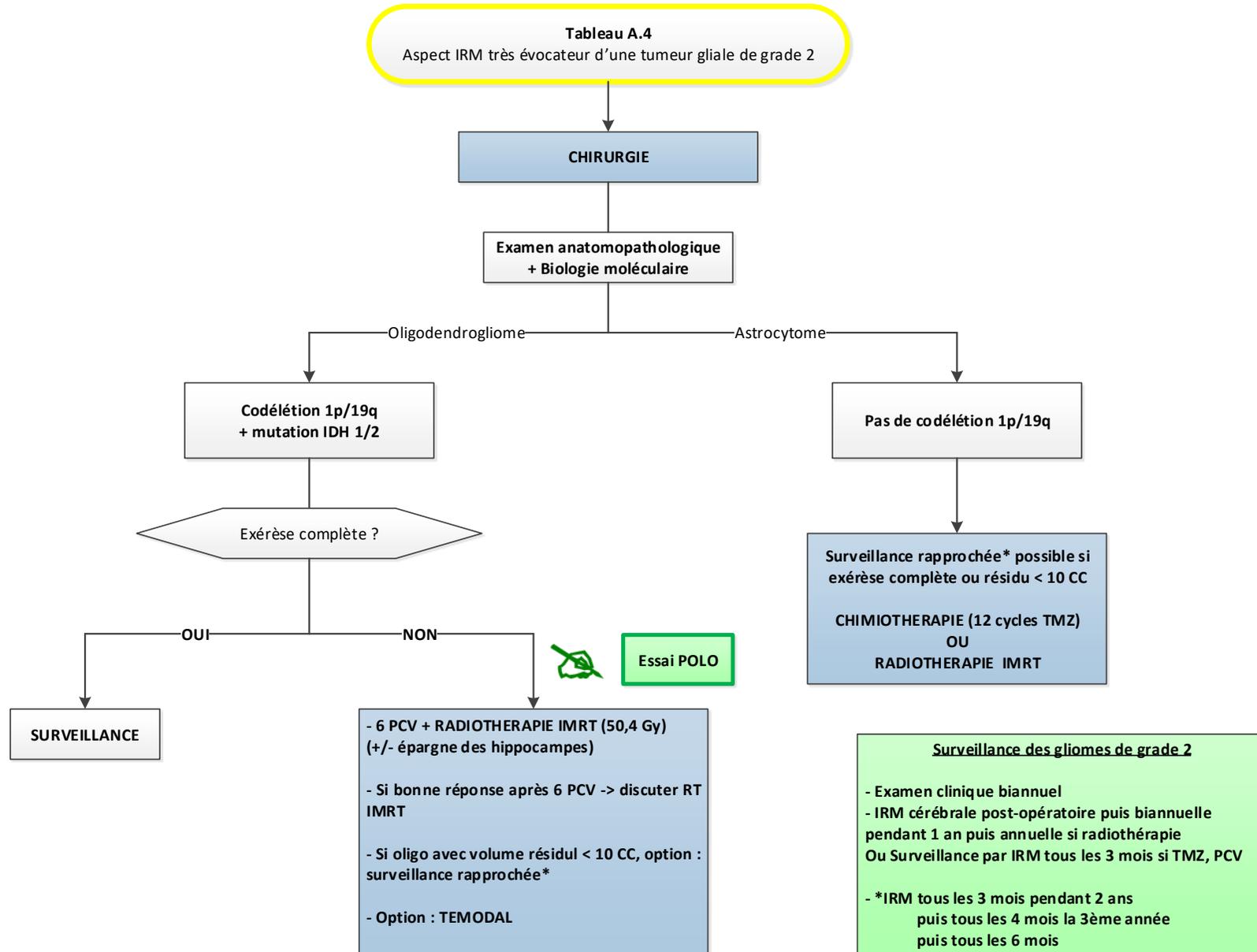
- Après exérèse complète : examen clinique annuel + IRM cérébrale post-opératoire
- Après exérèse incomplète : examen clinique annuel + IRM cérébrale post-opératoire puis annuelle
- En l'absence de chirurgie : examen clinique annuel + IRM cérébrale annuelle

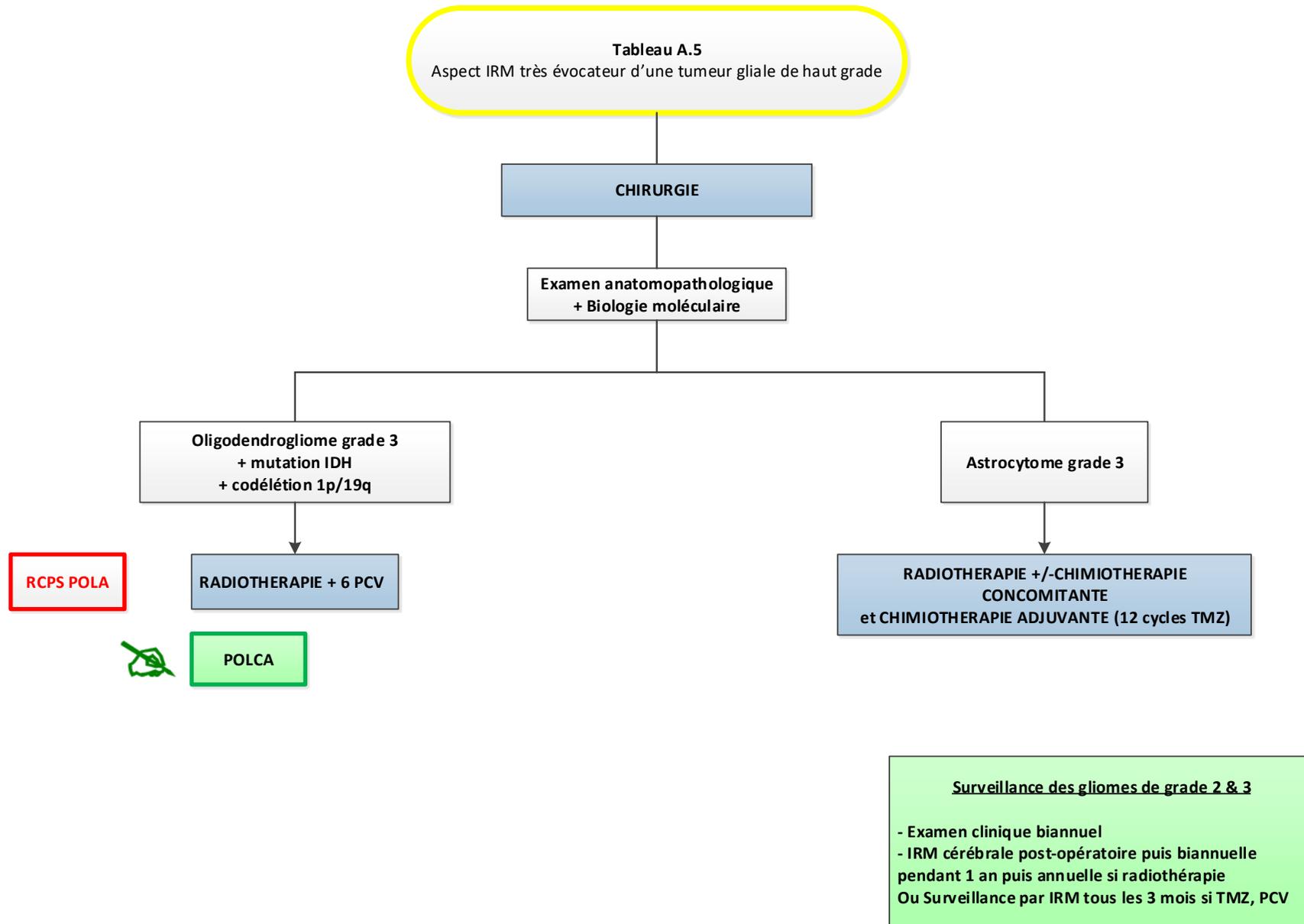
Annexes
 D5 : NF1
 D7 : ADULTE - NF1



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

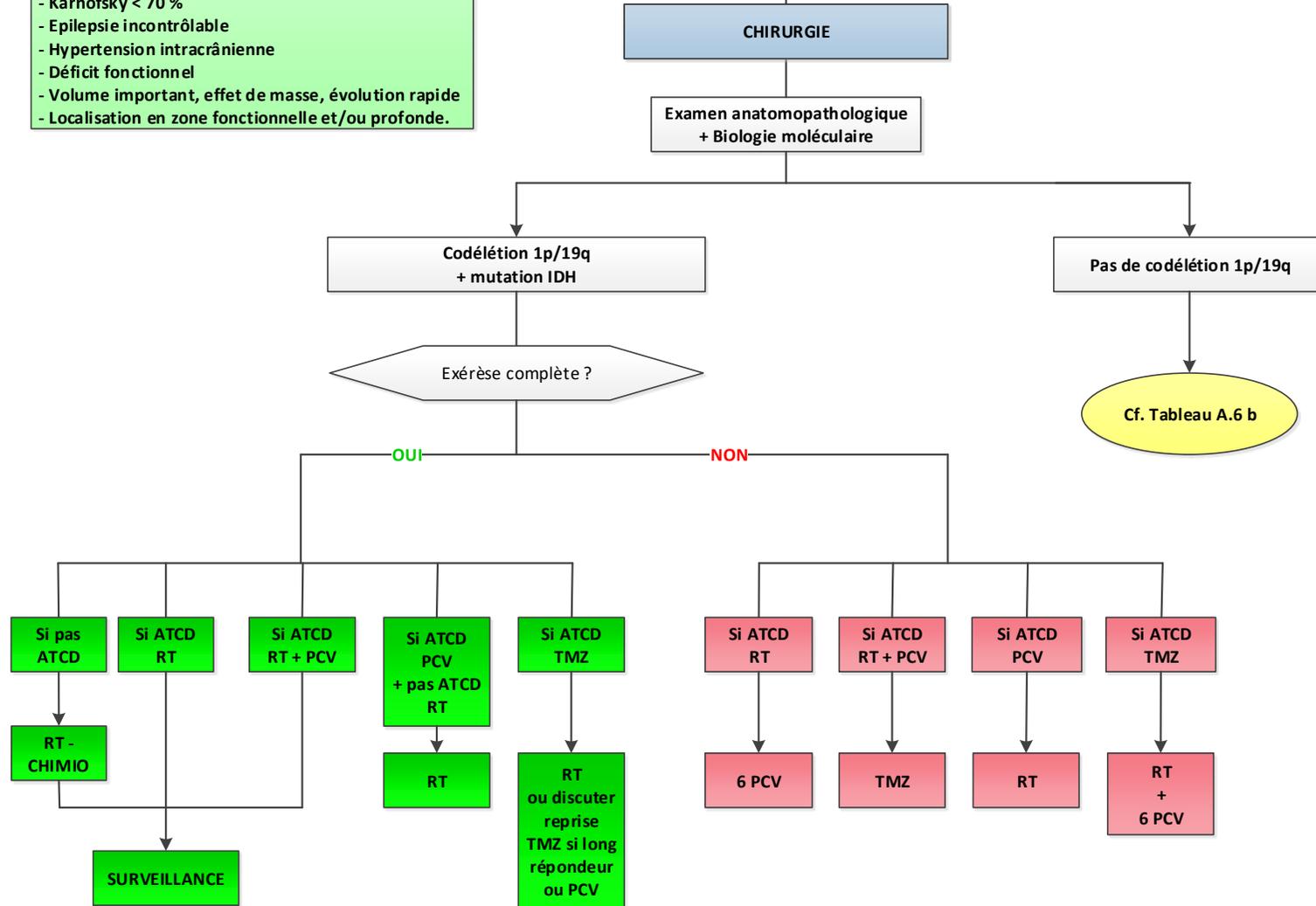




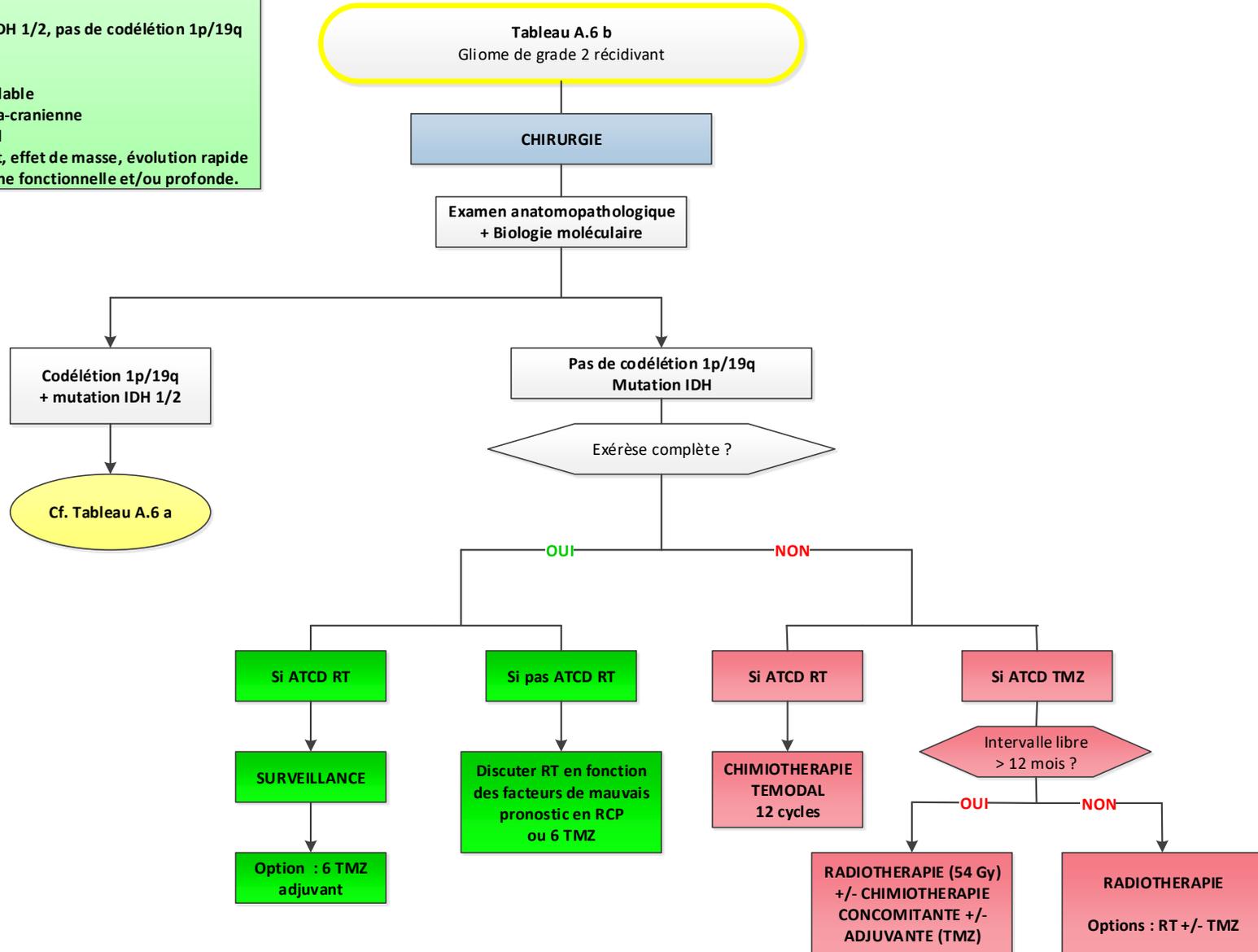
- Facteurs de mauvais pronostic**
- pas de mutation IDH 1/2, pas de codéletion 1p/19q
 - Age > 40 ans
 - Karnofsky < 70 %
 - Epilepsie incontrôlable
 - Hypertension intracrânienne
 - Déficit fonctionnel
 - Volume important, effet de masse, évolution rapide
 - Localisation en zone fonctionnelle et/ou profonde.

Tableau A.6 a
Gliome de grade 2 récidivant

Annexes
T7 : CT-TMZ

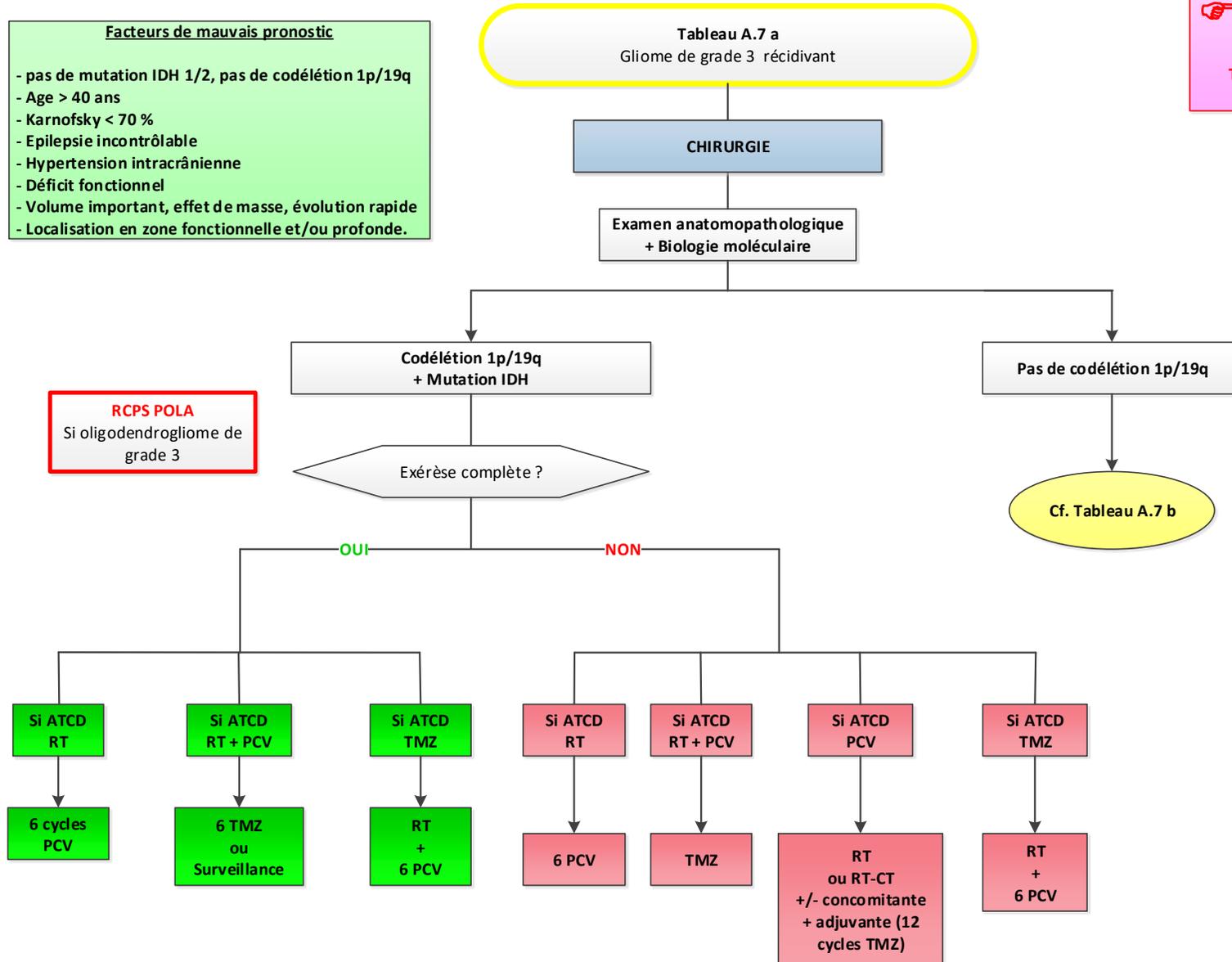


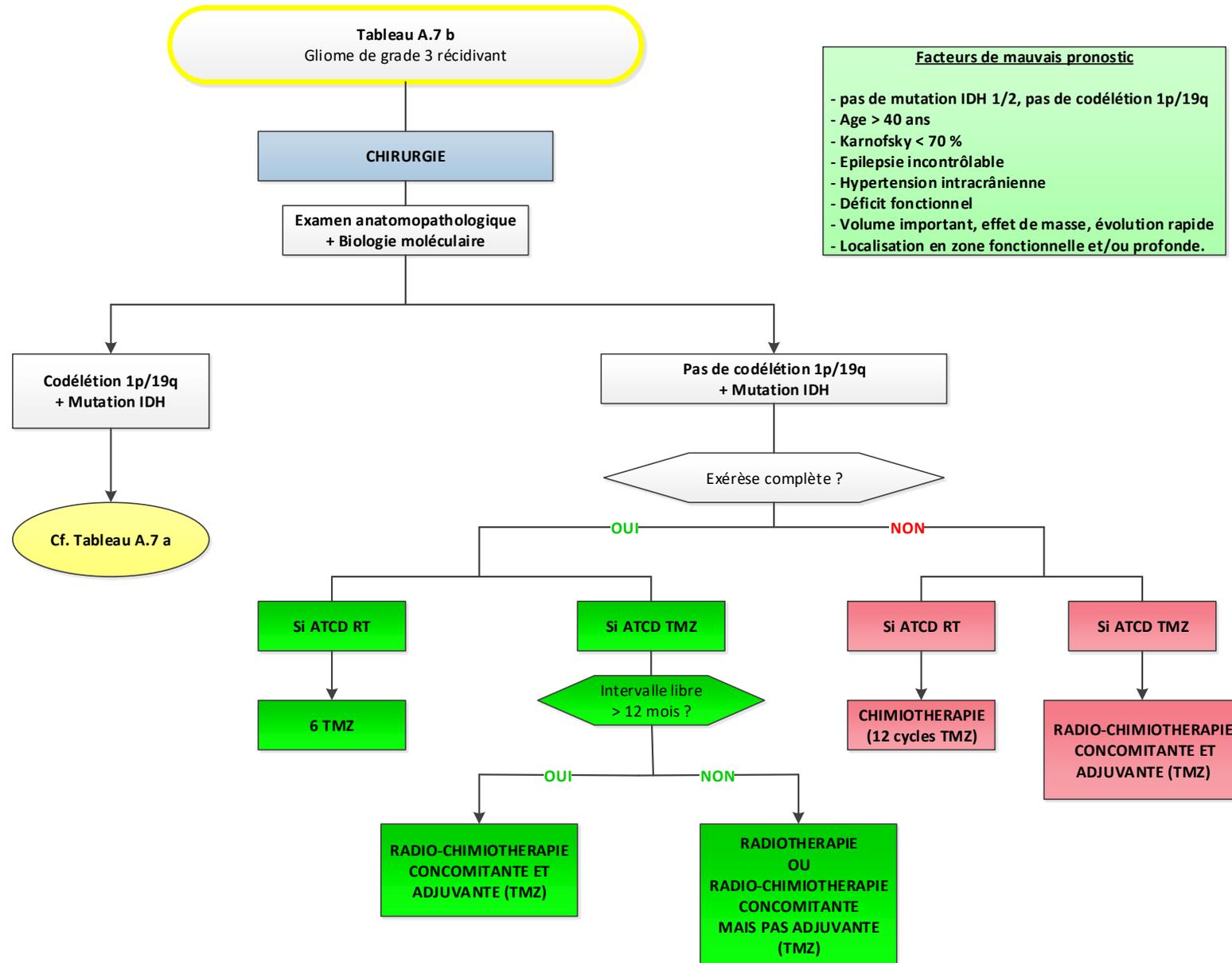
- Facteurs de mauvais pronostic**
- Pas de mutation IDH 1/2, pas de codéletion 1p/19q
 - Age > 40 ans
 - Karnofsky < 70 %
 - Epilepsie incontrôlable
 - Hypertension intra-cranienne
 - Déficit fonctionnel
 - Volume important, effet de masse, évolution rapide
 - Localisation en zone fonctionnelle et/ou profonde.



- Facteurs de mauvais pronostic**
- pas de mutation IDH 1/2, pas de codélétion 1p/19q
 - 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.

Annexes
T7 : CT-TMZ





Annexes
 T5 : RT-HTGRADE
 D8 : RPA

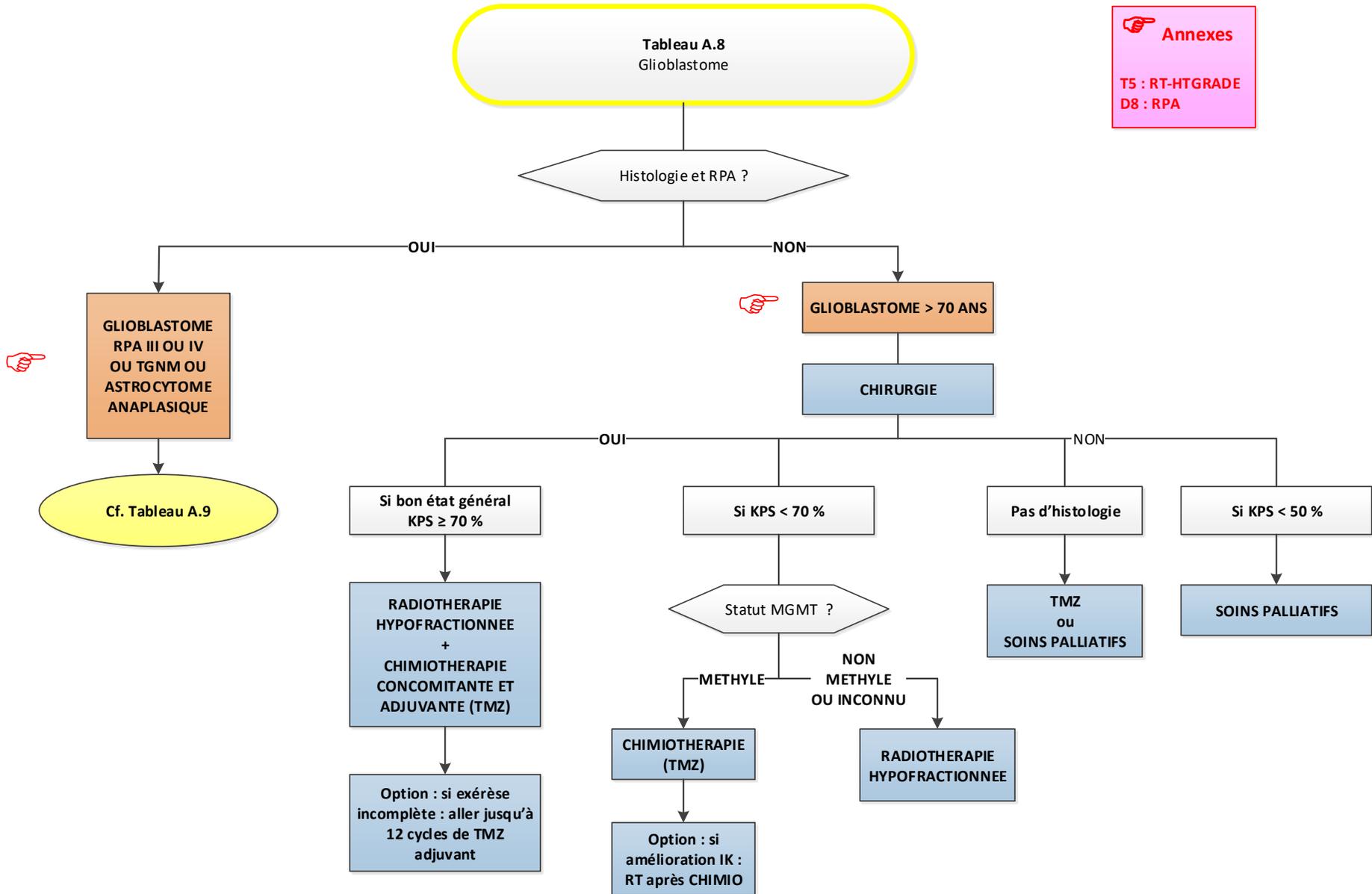


Tableau A.9
 Glioblastome histologique ou après diagnostic intégré
 (gliome de haut grade avec amplification EGFR, gain du chromosome 7, perte du chromosome 10
 ou CDK N2 A/B délété sans mutation IDH
 ou astrocytome)

Annexes
 T7 : CT-TMZ
 T9 : RTCT-TMZ
 D8 : RPA

Pronostic de la mutation HTERT
 non formel : biblio à surveiller

**RADIOTHERAPIE (60 Gy) ET CHIMIOThERAPIE
 CONCOMITANTE ET ADJUVANTE (TMZ)**

**CHIMIOThERAPIE (TMZ)
 6 CYCLES**

Résidu tumoral ?

RCPS

OUI

NON

**CHIMIOThERAPIE (TMZ)
 12 CYCLES AU TOTAL**

SURVEILLANCE

TTF ? Après remboursement

CLINGLIO

Surveillance des glioblastomes
 - Examen clinique trimestriel
 - IRM cérébrale post-opératoire puis trimestrielle

Tableau A.10
Récidive glioblastome

Annexes

T1 : CT-CCNU
T2 : CT-BCNU
T3 : CT-FOTE
T7 : CT-TMZ

Intervalle minimal de 9 mois de la prise en charge initiale

Exérèse complète possible ?
Ou < 5 CC

OUI NON

RCPS

CHIRURGIE

**TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE
OU TRAITEMENT SPECIFIQUE**
(Chimiothérapie, Avastin, Thérapies ciblées,
Ré-irradiation stéréotaxique)

Traitement antérieur par RT + TMZ ?

OUI NON

**CHIMIOTHERAPIE (TMZ)
Ou
RT-CHIMIO CONCOMITANTE &
ADJUVANTE**

Intervalle libre > 6 mois ?

OUI NON &
RESIDU TUMORAL

CHIMIOTHERAPIE (TMZ)

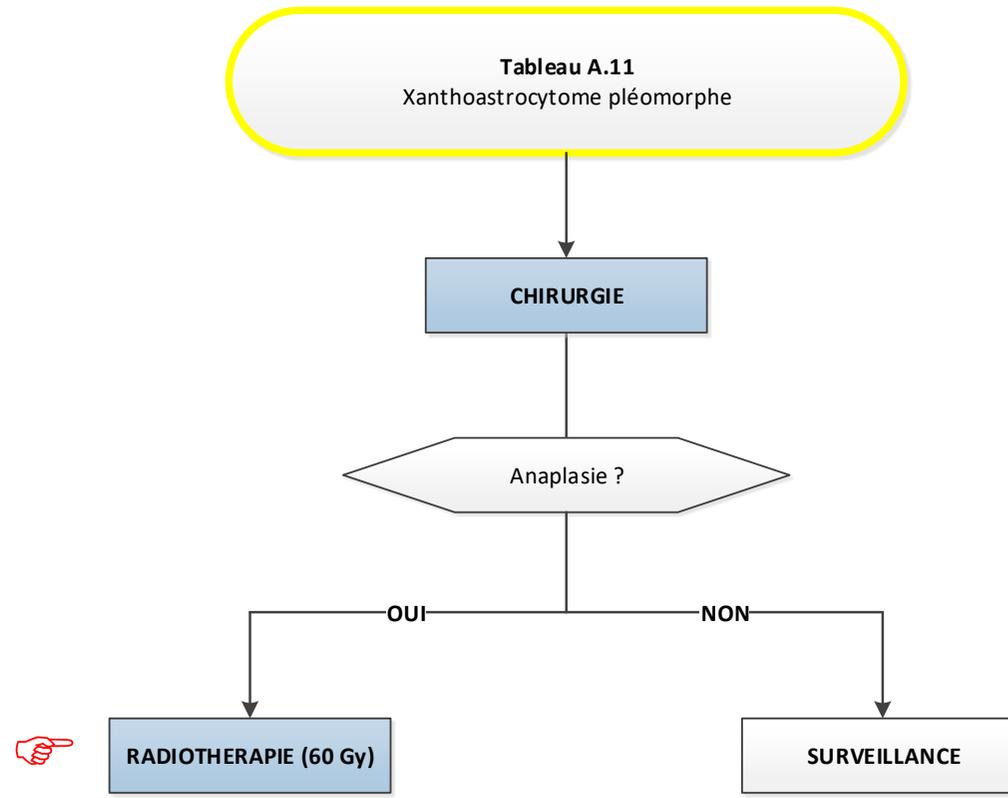
**AVASTIN +/- CAMPTO
OU AVASTIN +/- BELUSTINE
OU BELUSTINE +/- AVASTIN
OU ré-irradiation stéréotaxique
OU NITROSOUREE
THERAPIES CIBLEES EN FONCTION NGS & IHC**

RCP moléculaire

Facteurs d'opérabilité

- Age physiologique comptable
- Absence de pathologies multiples
- Bon état général (IK ≥ 70 %)
- Chirurgie complète possible
- Intervalle libre > 9 mois

TARGET



Surveillance des xanthoastrocytomes pléomorphes

- Examen clinique annuel
- IRM post-opératoire puis annuelle

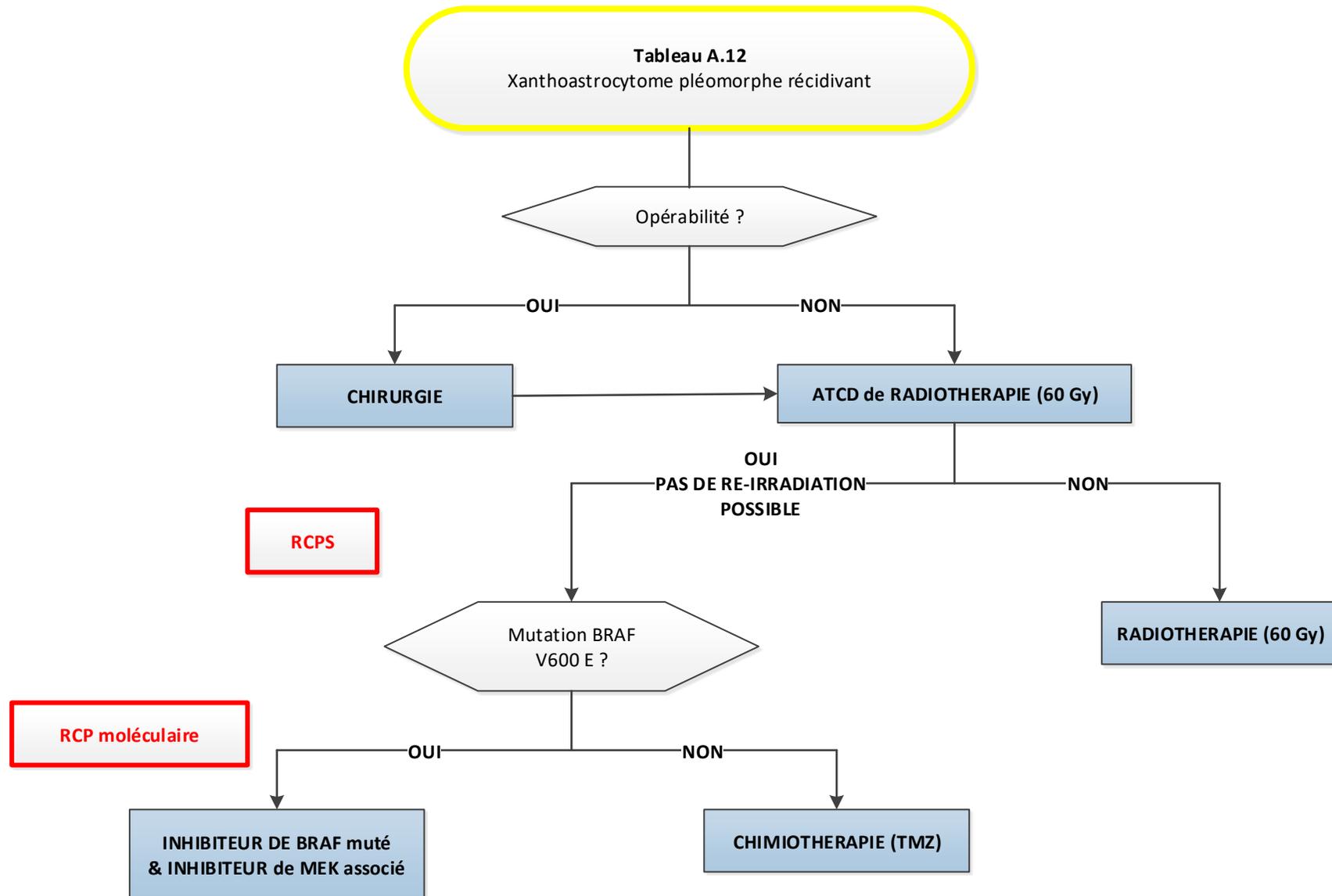


Tableau N.1
Ependymome supratentorial de l'adulte

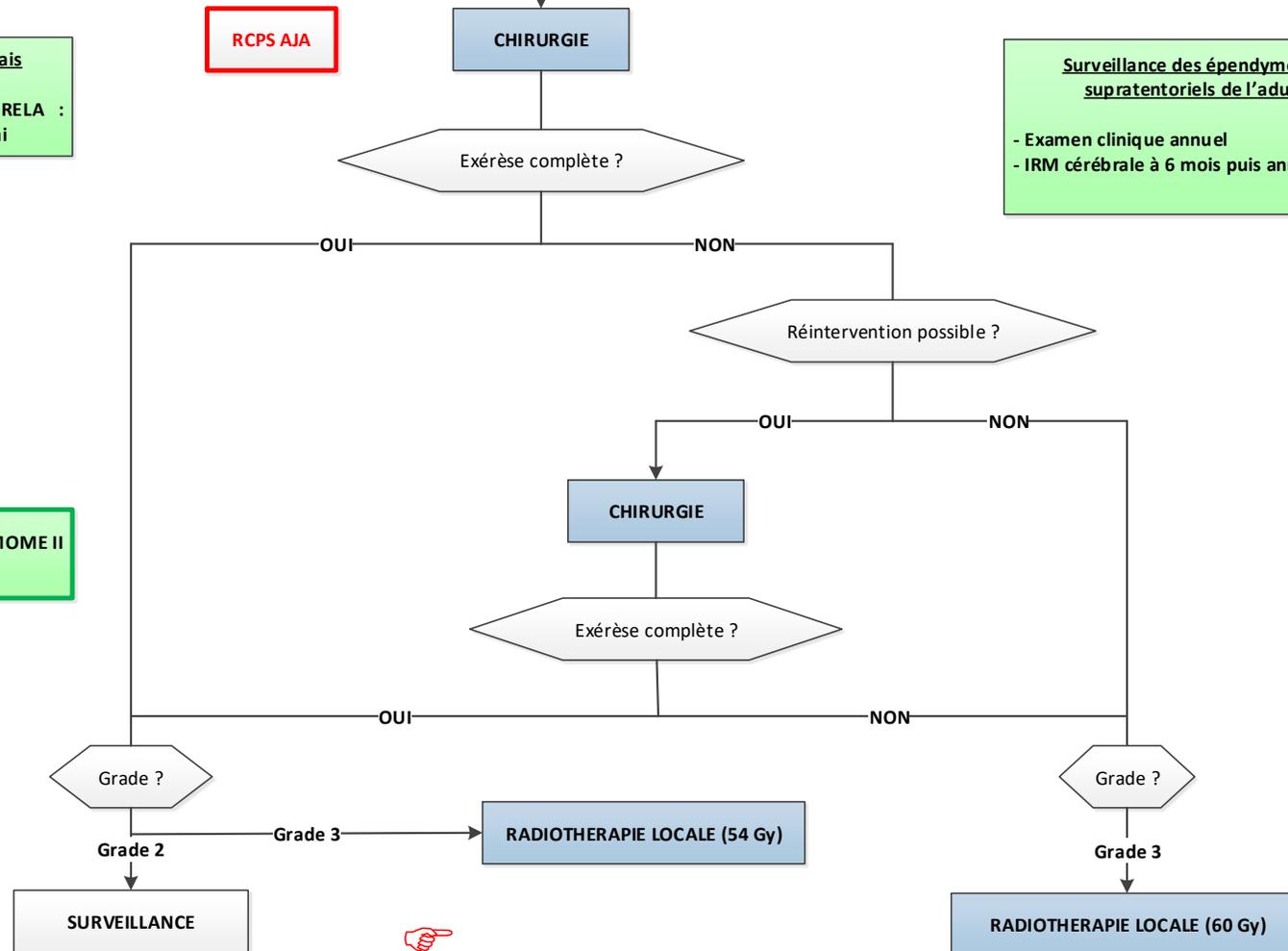
Annexes
T5 : RT-HTGRADE

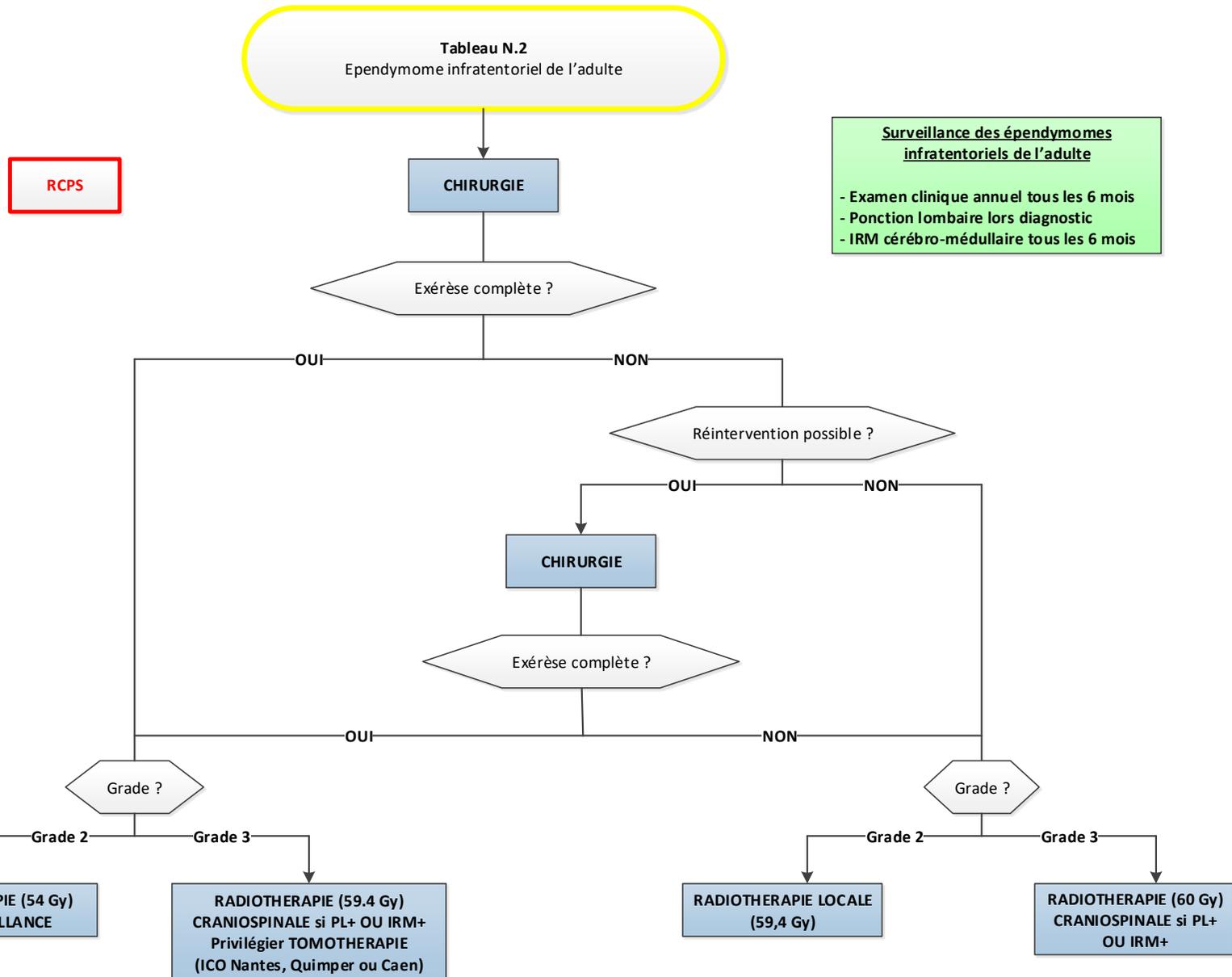
Facteur de mauvais pronostic :
Si fusion du gène RELA : vérifier s'il y a un essai

RCPS AJA

Surveillance des épendymomes supratentoriaux de l'adulte
- Examen clinique annuel
- IRM cérébrale à 6 mois puis annuelle

SIOP EPENDYMOME II





RCPS AJA

Tableau N.3
Ependymome récidivant non opérable

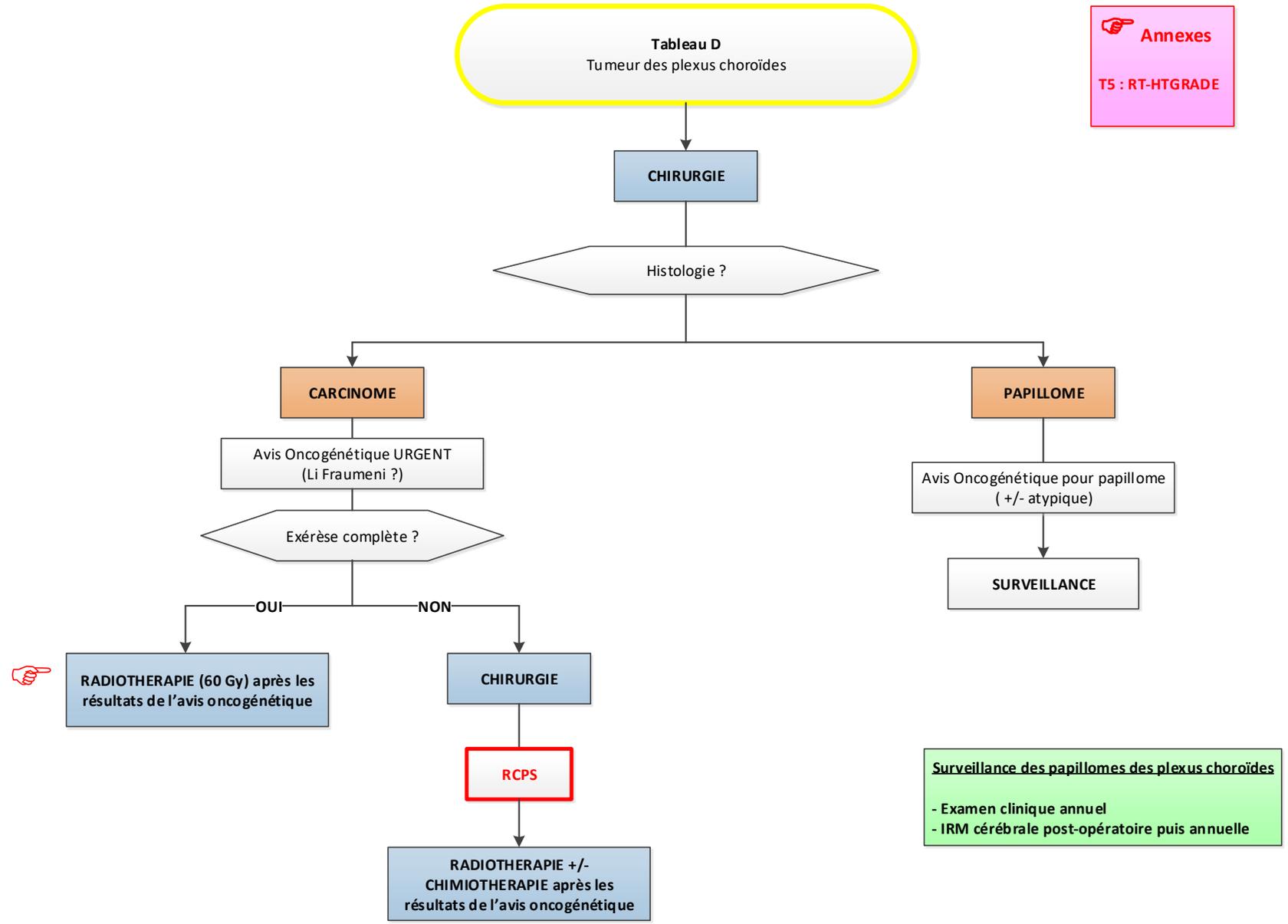
Ré-irradiation possible ?

OUI

NON

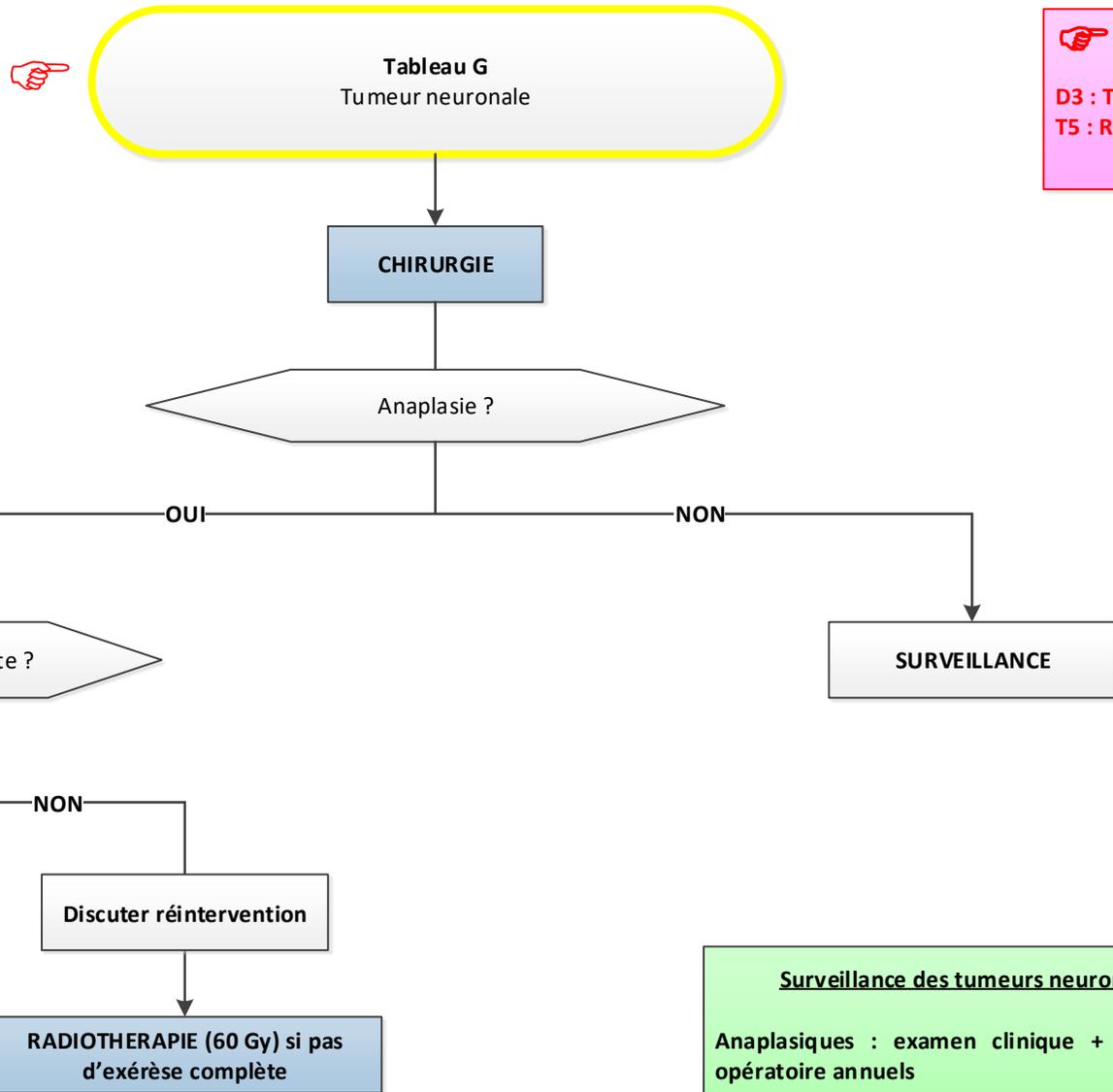
RADIOTHERAPIE

CHIMIOOTHERAPIE :
- TMZ 1ère ligne
- CISPLATINE + ENDOXAN + AVASTIN 2ème ligne



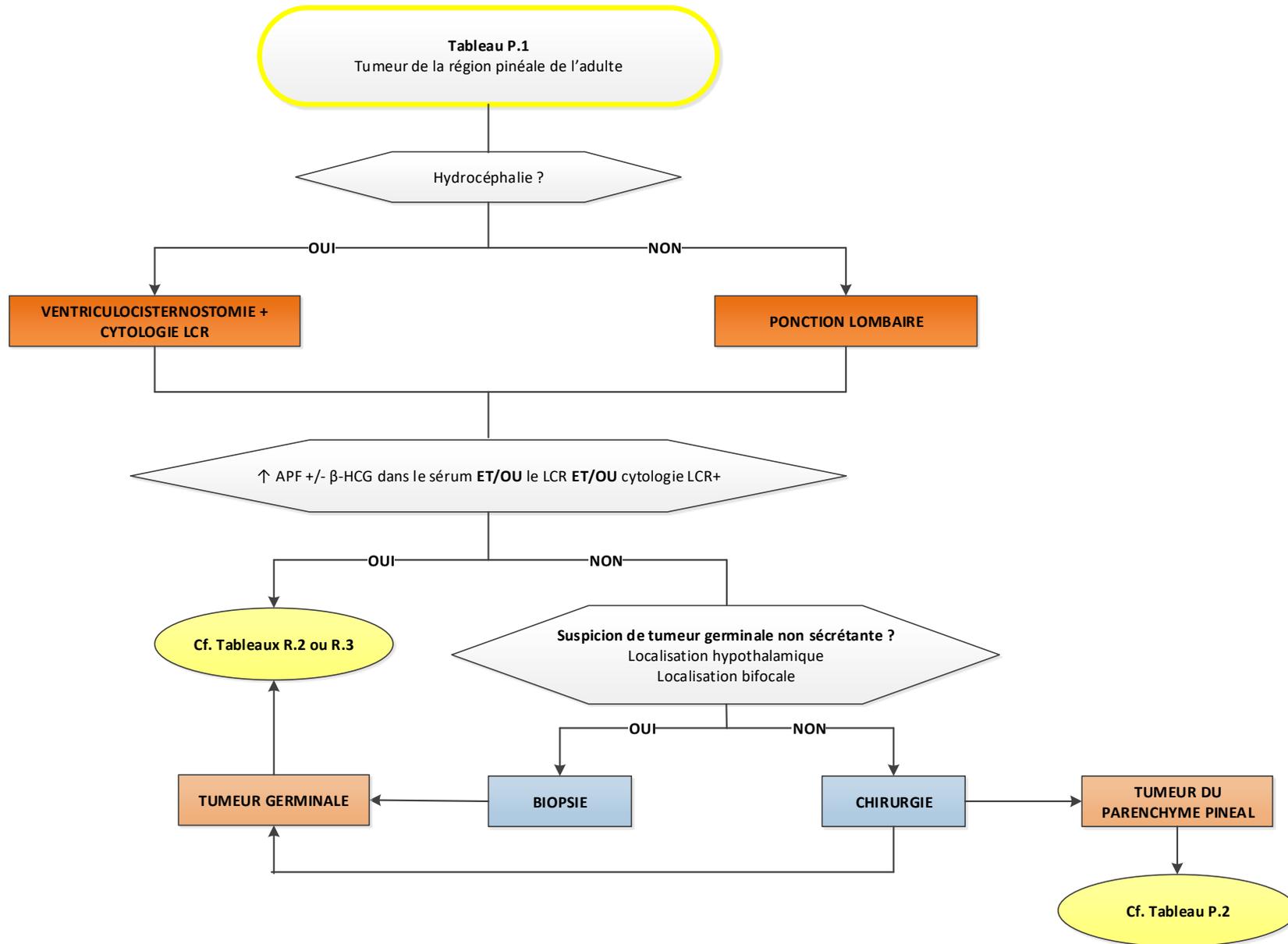
Annexes
T5 : RT-HTGRADE

Surveillance des papillomes des plexus choroïdes
- Examen clinique annuel
- IRM cérébrale post-opératoire puis annuelle



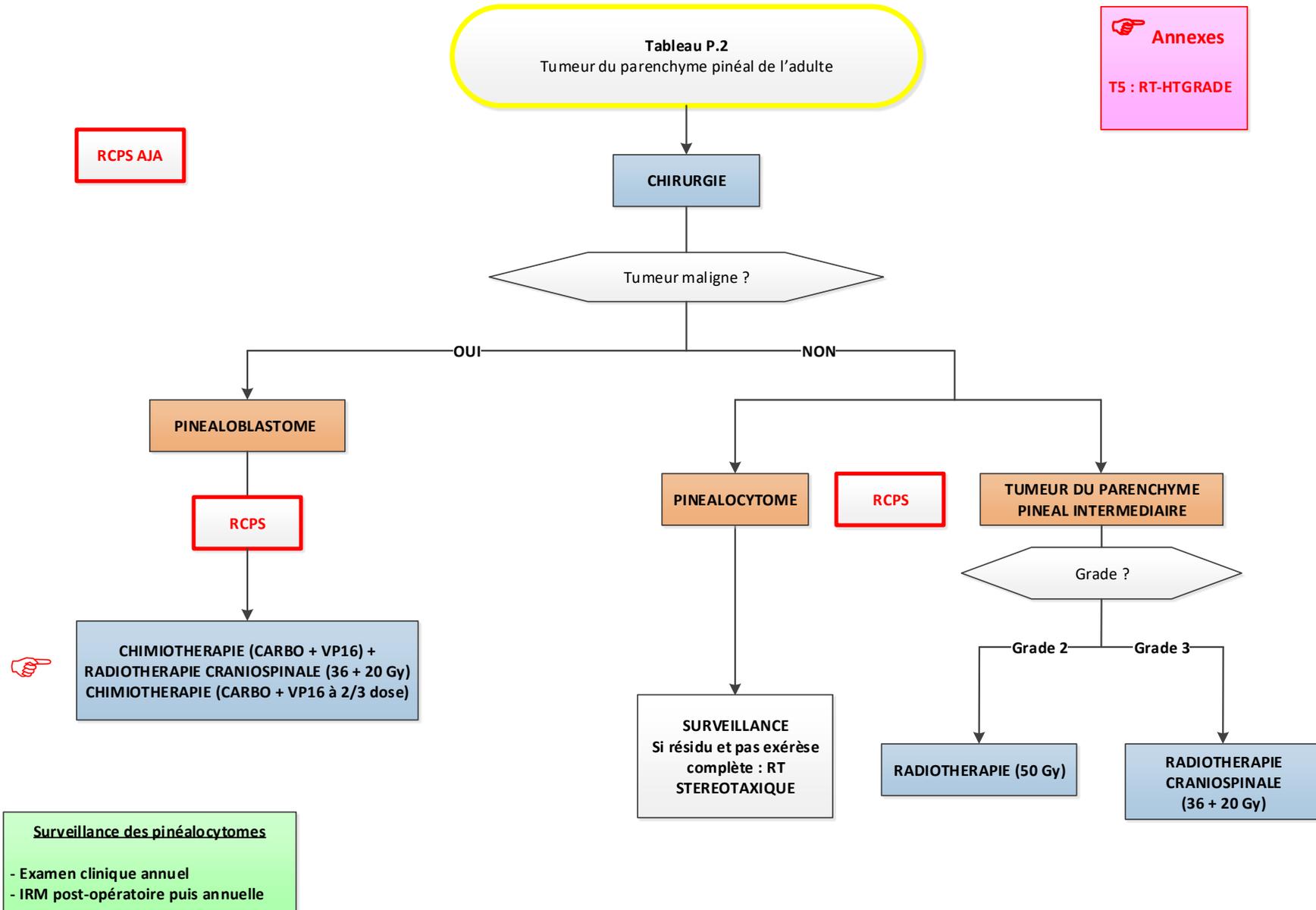
Annexes
 D3 : T NEURONALES
 T5 : RT-HTGRADE

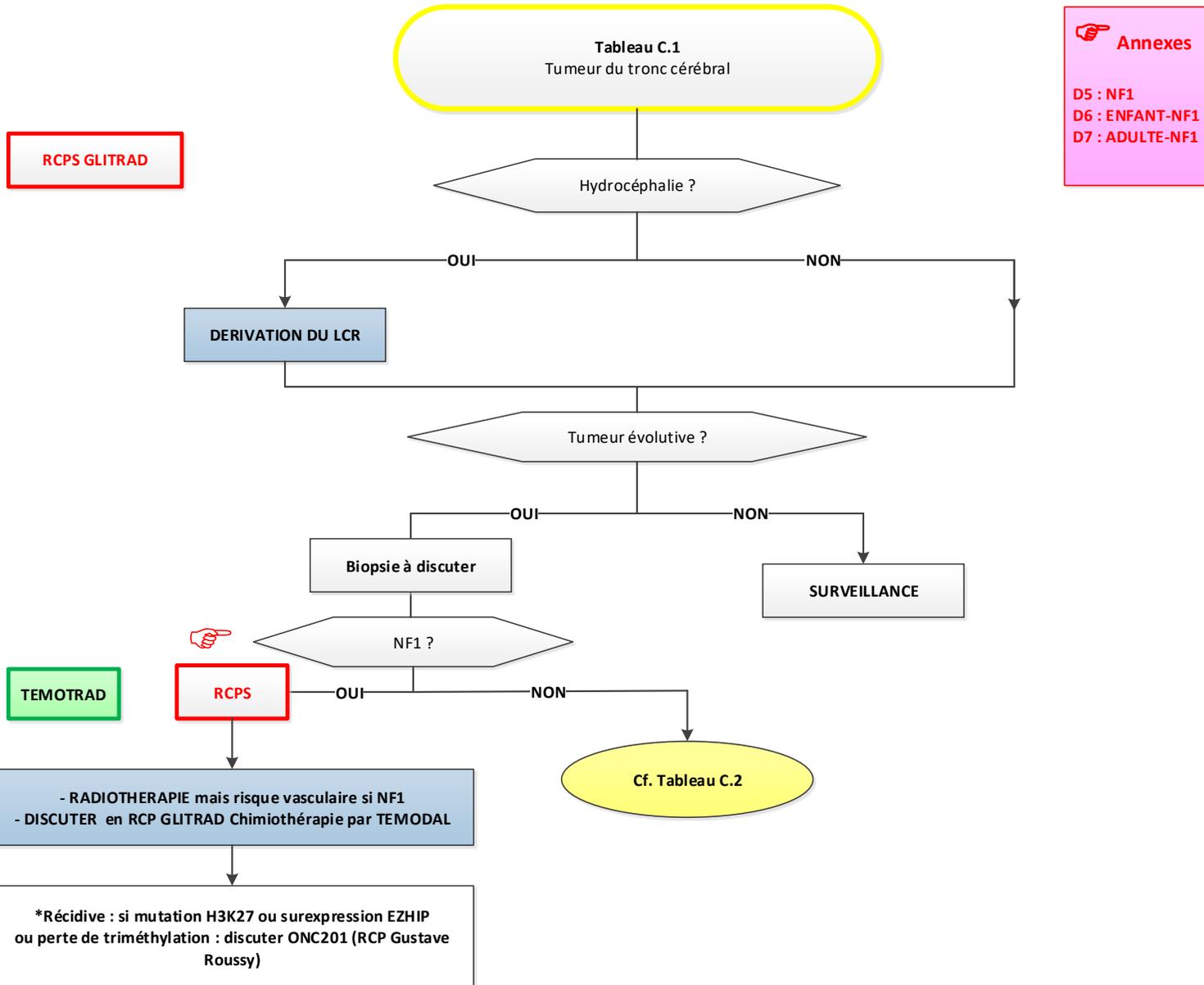
Surveillance des tumeurs neuronales
 Anaplasiques : examen clinique + IRM post-opératoire annuels
 Non anaplasiques : examen clinique annuel + IRM post-opératoire

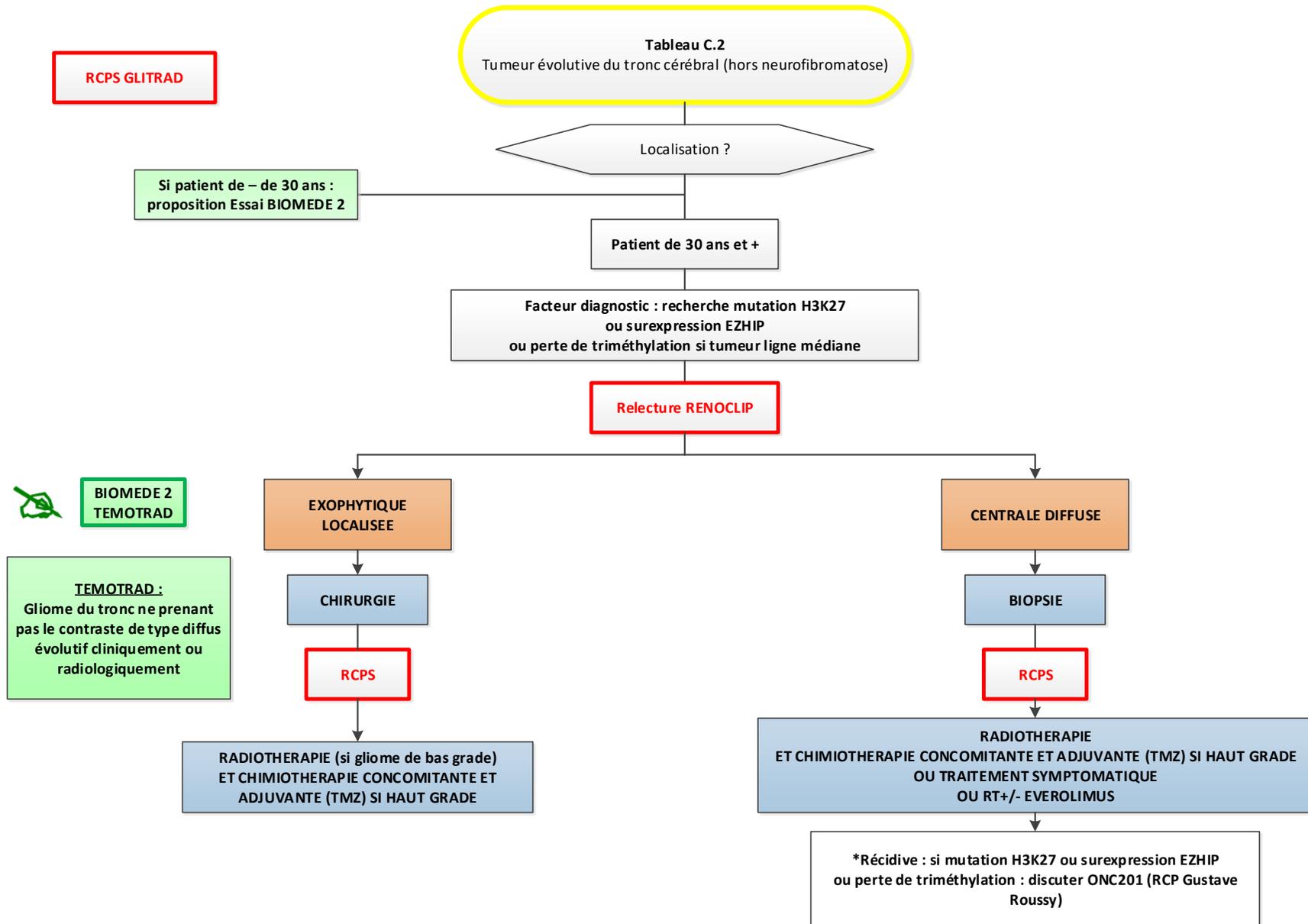


RCPS AJA

Annexes
T5 : RT-HTGRADE







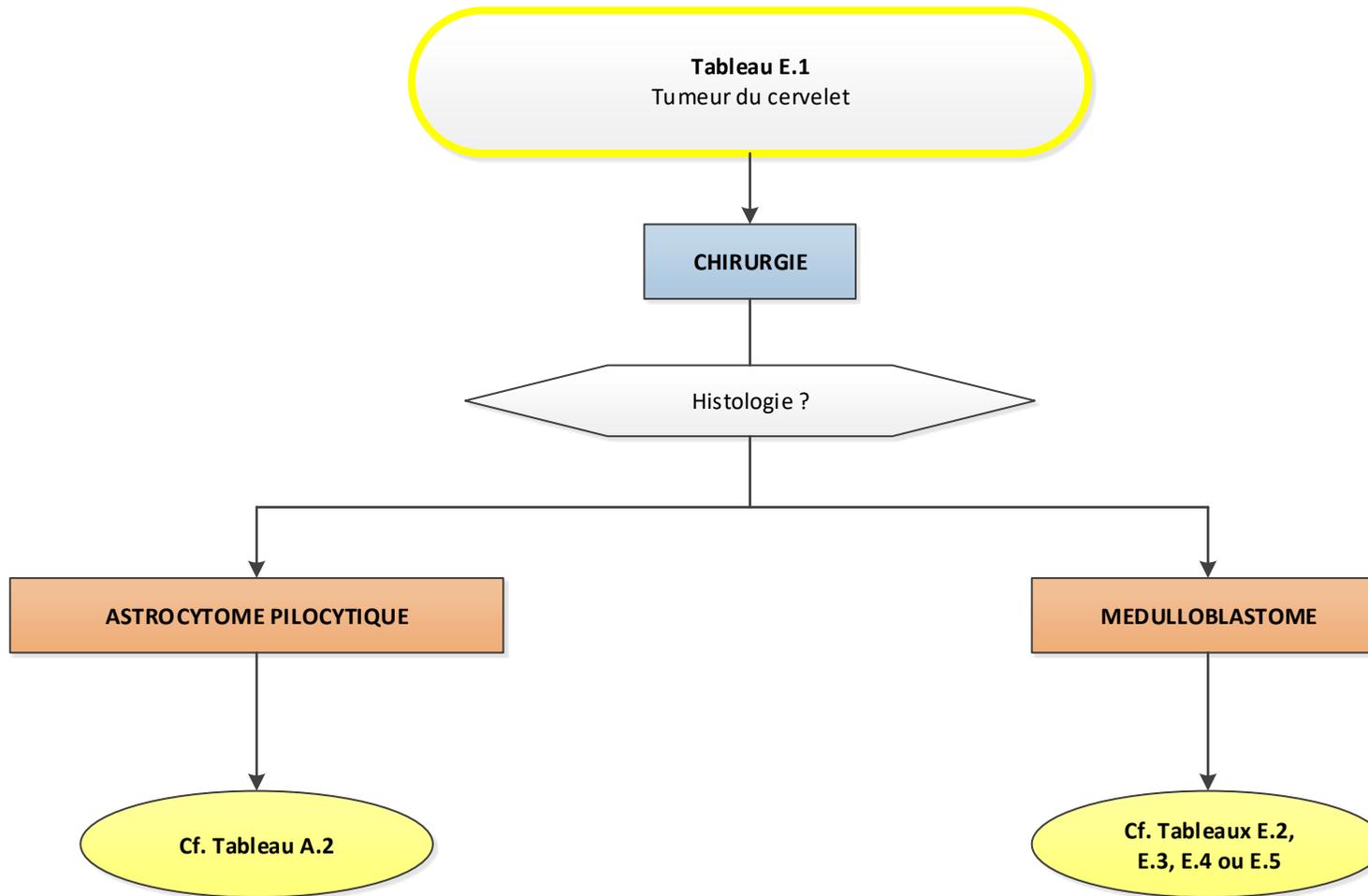


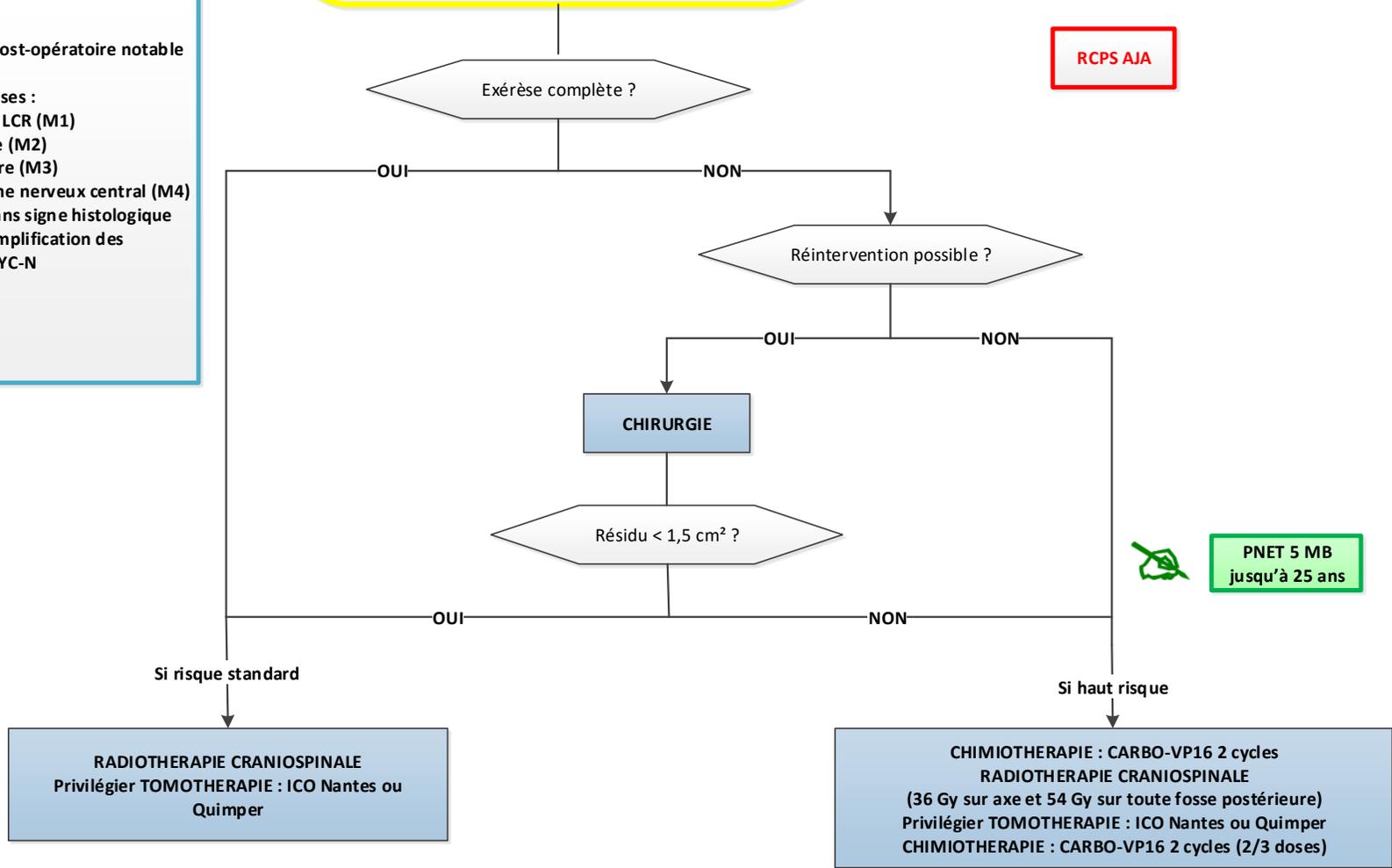
Tableau E.2
Médulloblastome non métastatique de l'adulte

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 MYC et MYC-N

Haut risque :
Tous les autres cas

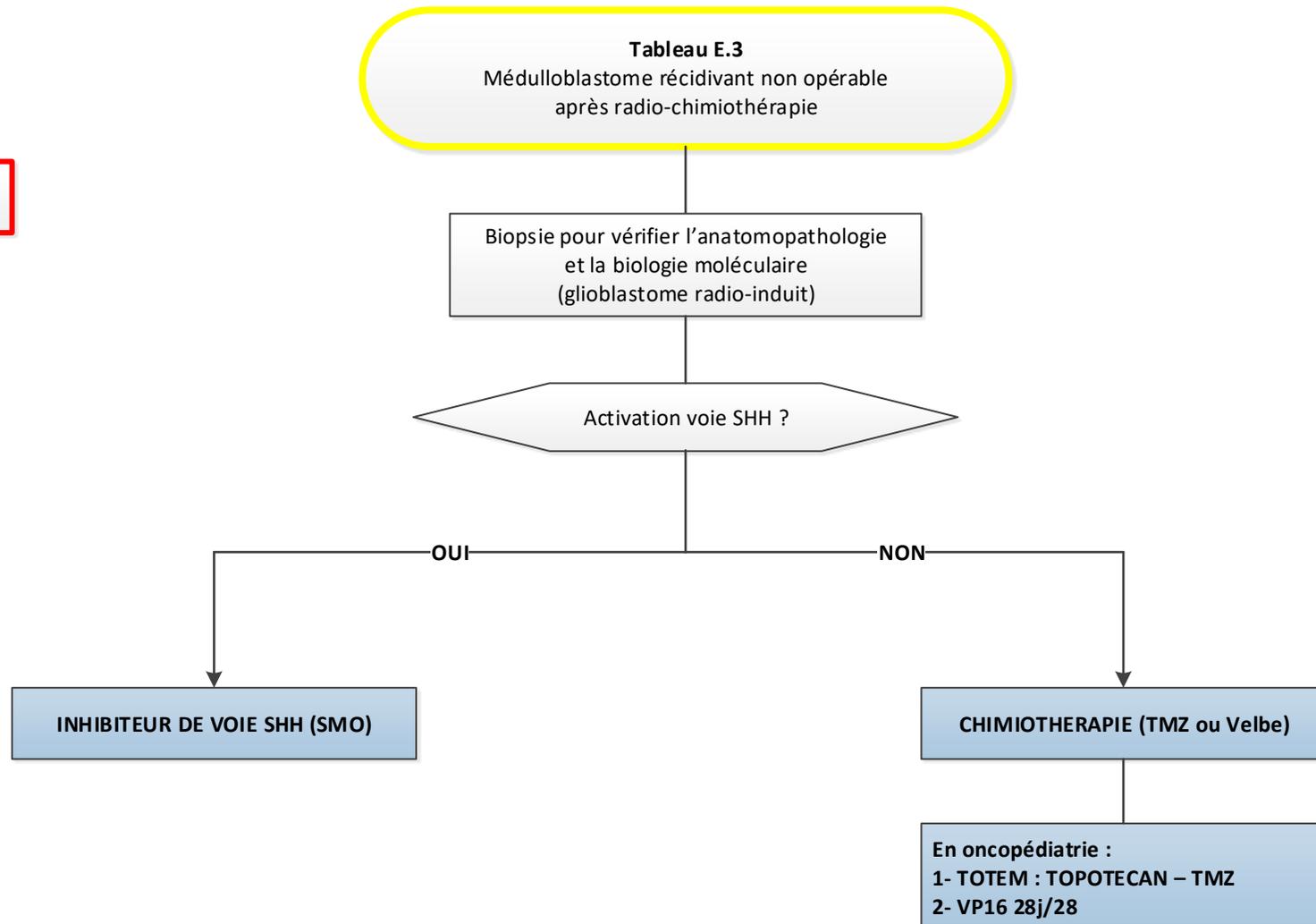
RCPS AJA



PNET 5 MB jusqu'à 25 ans

RSMA à Bordeaux

RCPS AJA



RCPS AJA

Tableau E.4
Médulloblastome métastatique

BIOPSIE

CHIMIOThERAPIE : CARBO-VP16 2 cycles
RADIOTHERAPIE CRANIOSPINALE
(36 Gy sur axe et 54 Gy toute fosse postérieure)
Privilégier TOMOTHERAPIE : ICO Nantes ou Quimper
CHIMIOThERAPIE : CARBO-VP16 2 cycles (2/3 doses)

OPTION : Autogreffe chez l'enfant

**Surveillance des médulloblastomes
desmoplastiques 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

- H.1 Adénome hypophysaire à prolactine [« Prolactinome »]
- H.2 Prolactinome traité médicalement
- H.3 Adénome hypophysaire avec acromégalie
- H.4 Acromégalie opérée
- H.5 Adénome hypophysaire et maladie de Cushing
- H.6 Maladie de Cushing récidivante
- H.7 Adénome hypophysaire non fonctionnel avec troubles visuels
- H.8 Adénome hypophysaire non fonctionnel récidivant évolutif

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

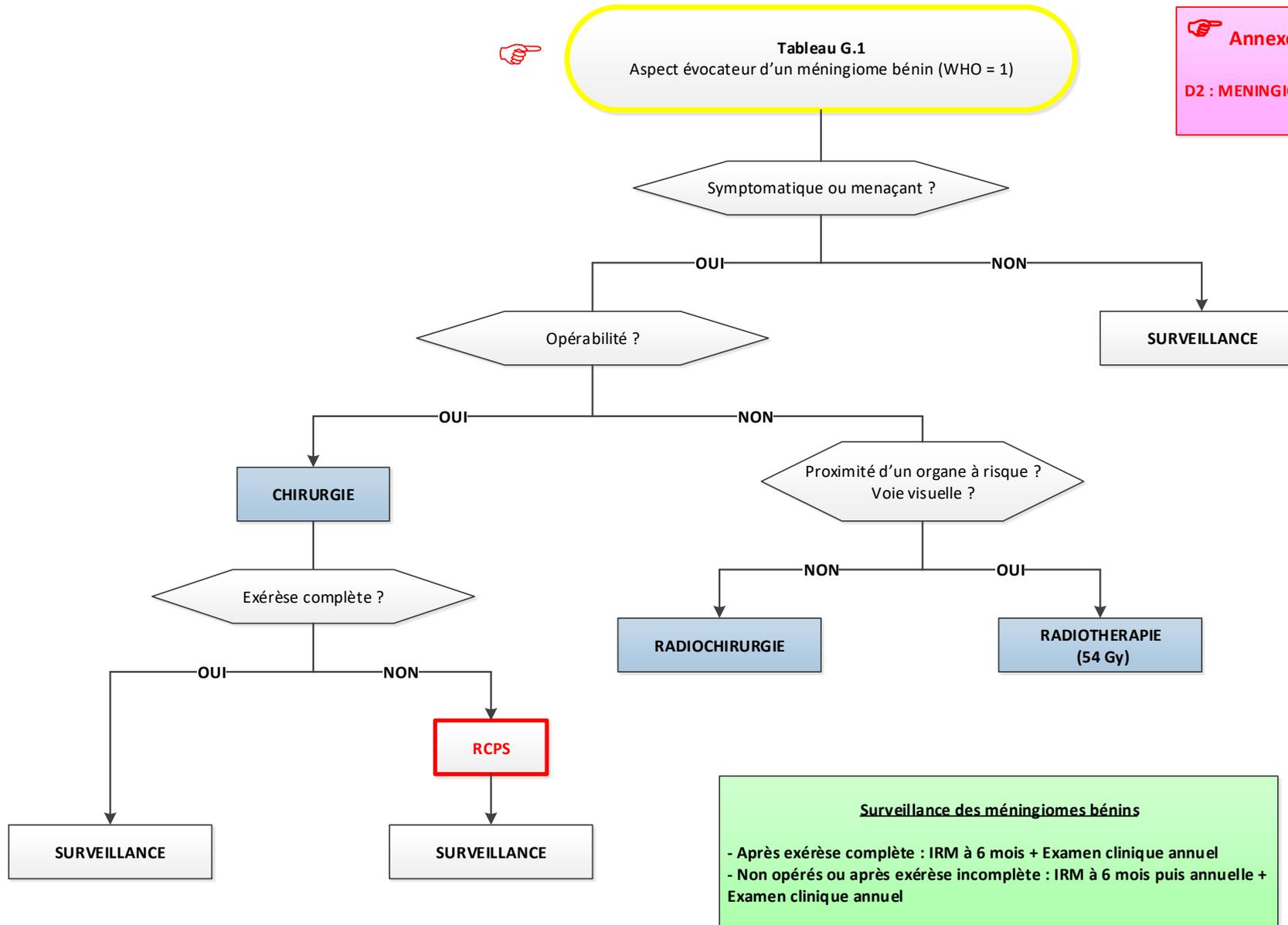
- R.1 Suspicion de tumeur germinale
- R.2 Germinome pur de l'adulte
- R.3 Tumeur germinale non séminomateuse de l'adulte

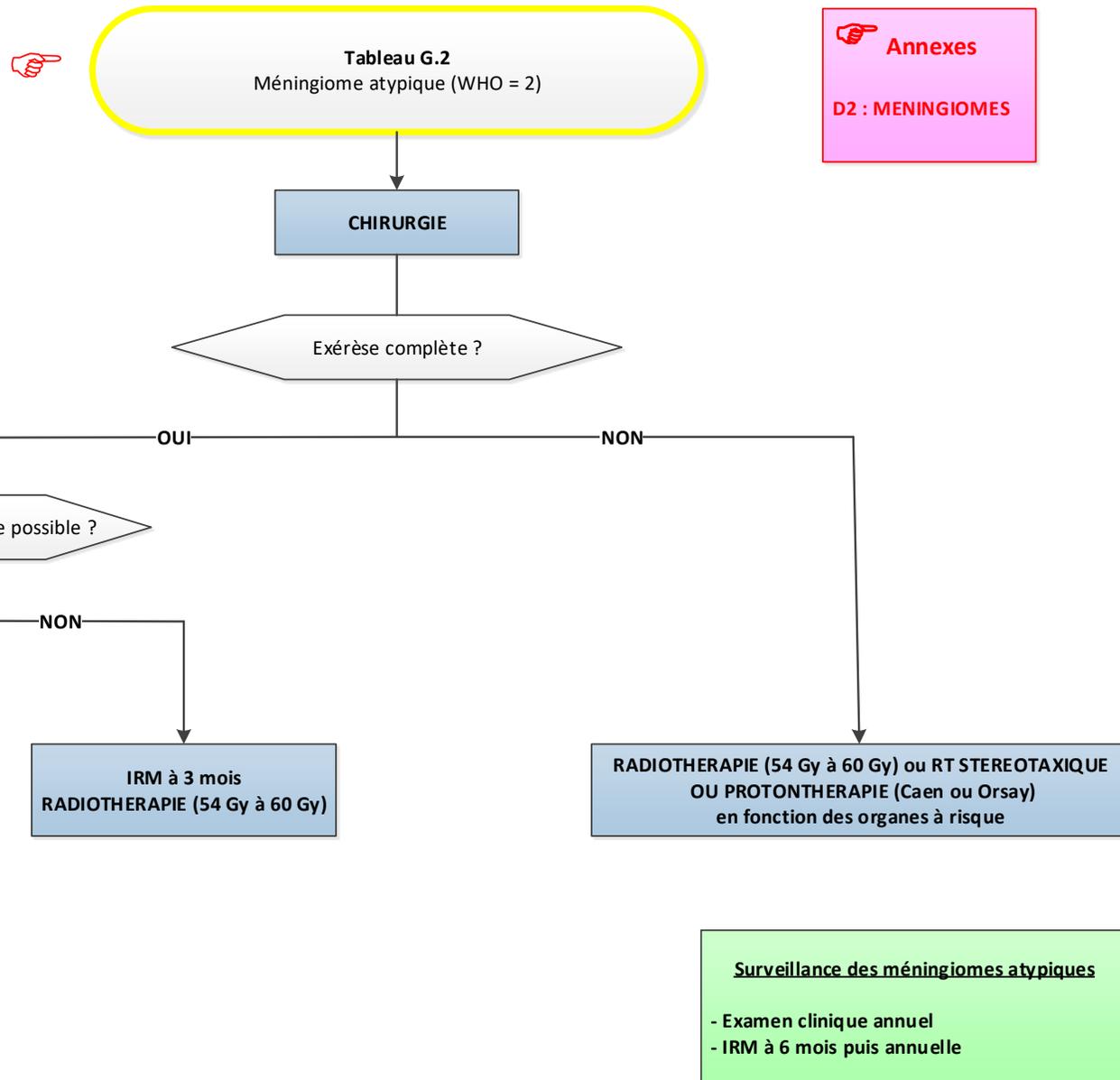
M - TUMEURS METASTATIQUES

- 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





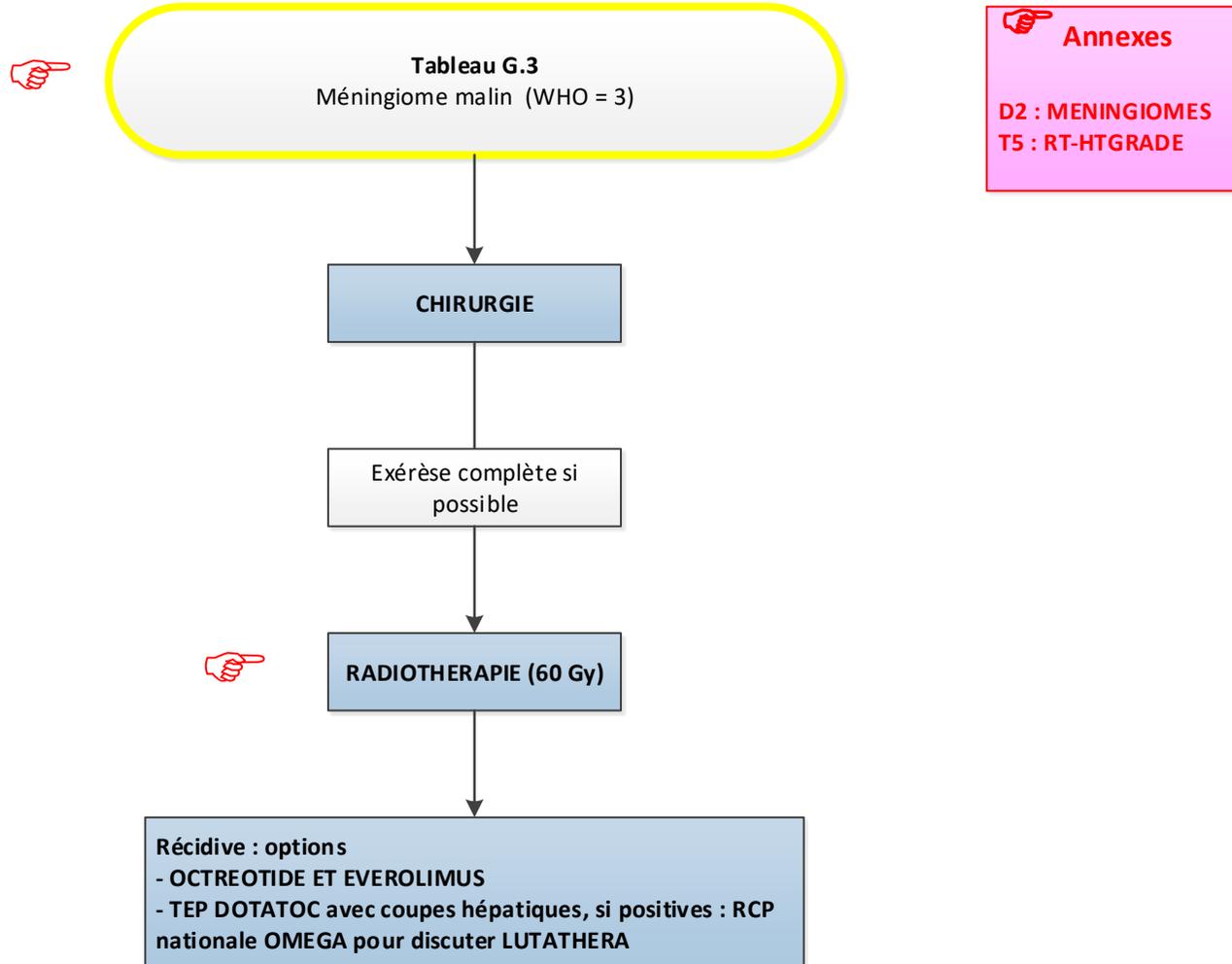




Tableau G.4
Suspicion d'hémangiopéricytome

Annexes
T5 : RT-HTGRADE

Suspicion d'hémangiopéricytome

- Adulte jeune
- Base d'implantation large
- Prise de contraste intense
- Aspect « Tirebouchonné » des vaisseaux

RCPS

CHIRURGIE

Bas grade ?

NON

RADIOTHERAPIE (60 Gy)



OUI

Exérèse large ?

OUI

SURVEILLANCE

NON

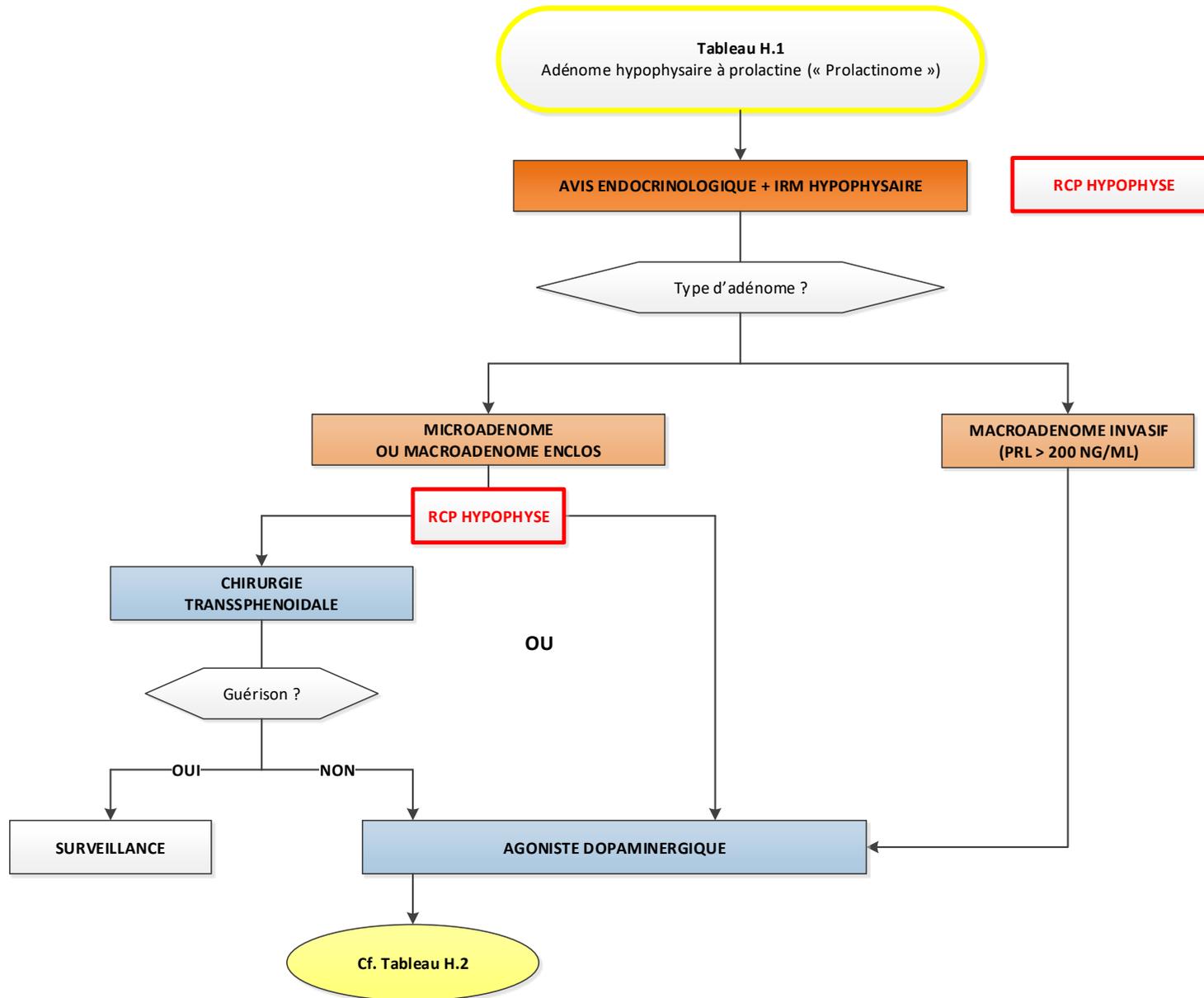
RCPS

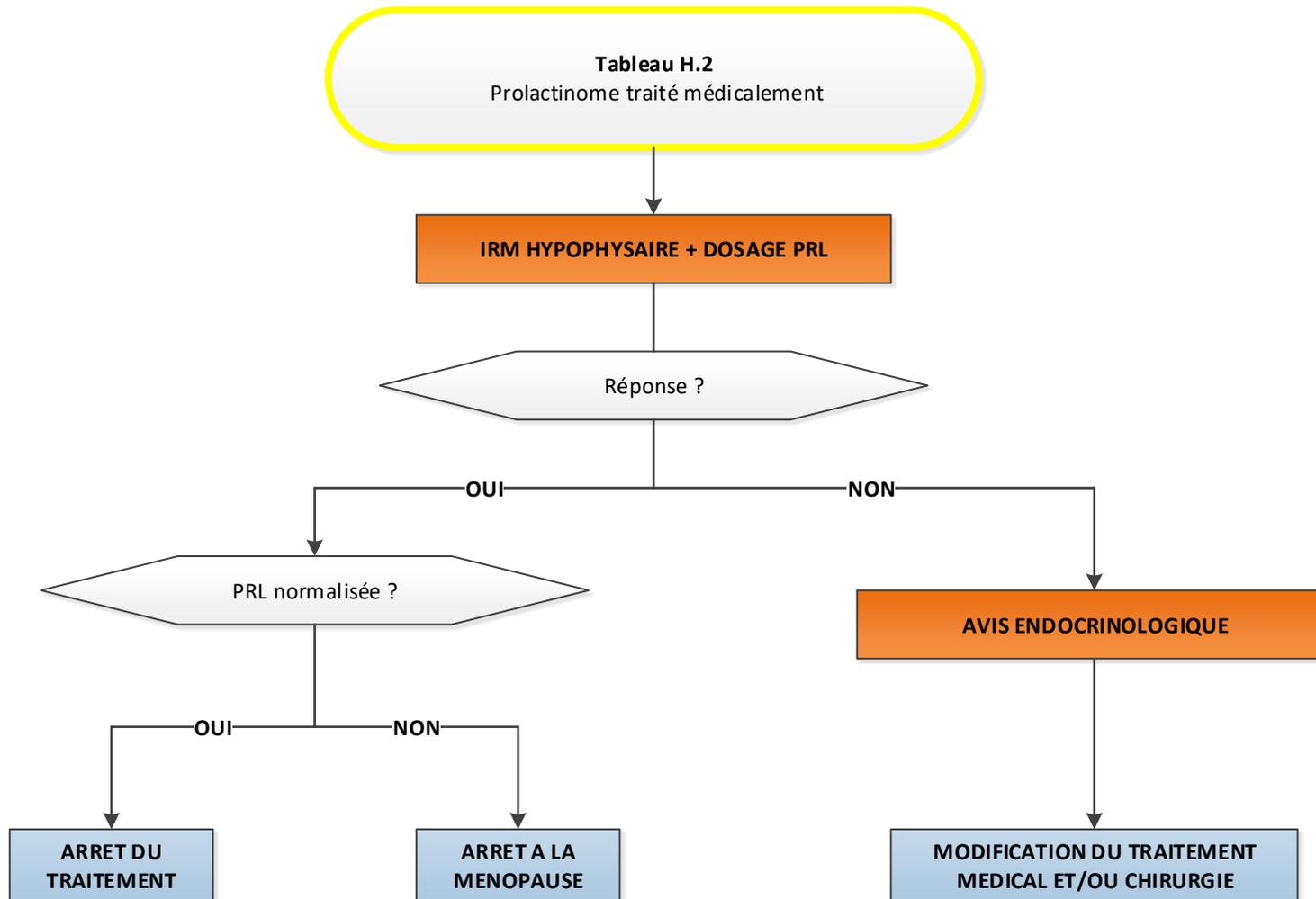
RADIOTHERAPIE (50 Gy)

Surveillance des hémangiopéricytomes de bas grade

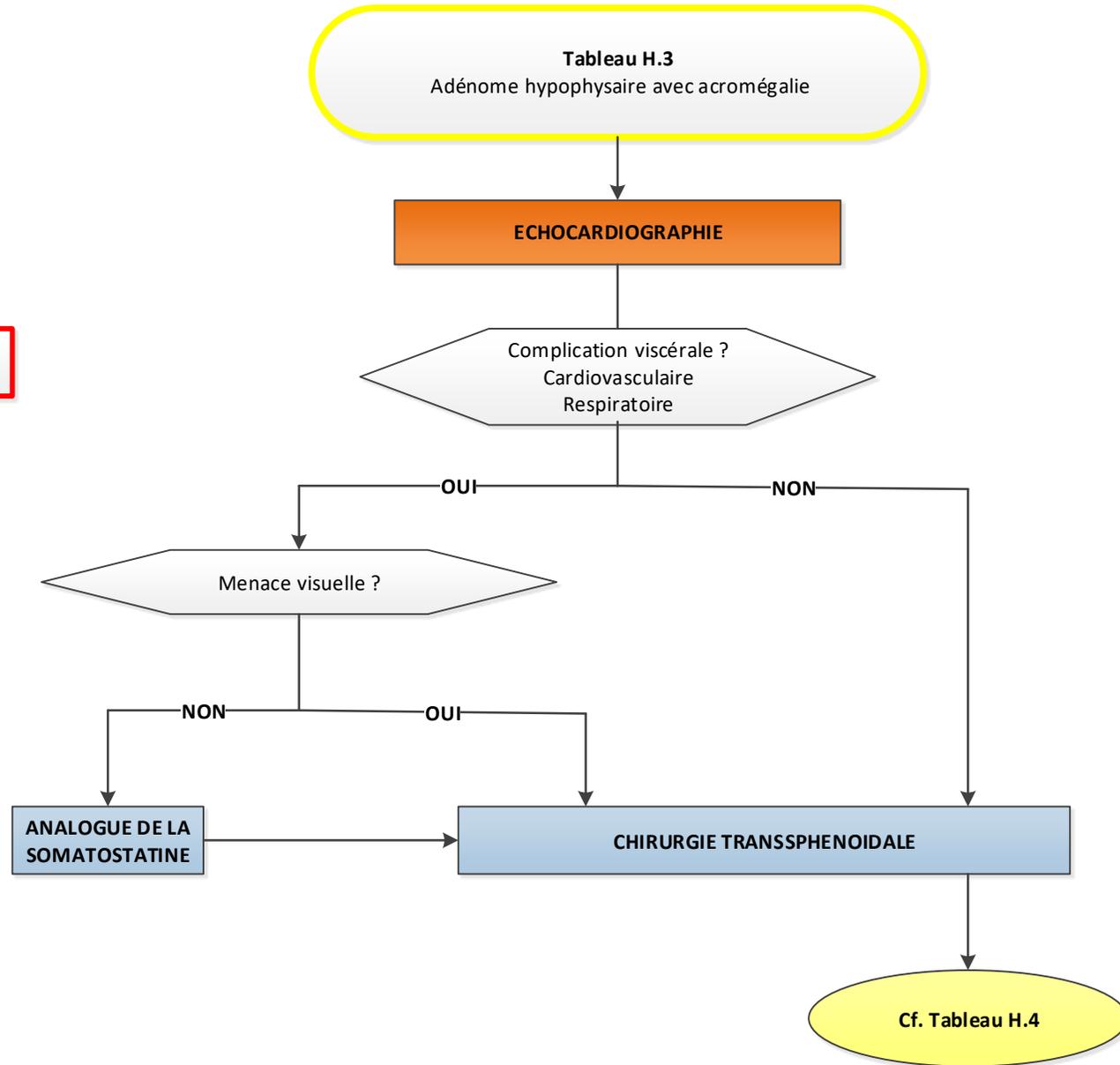
- Examen clinique annuel
- IRM cérébrale post-opératoire puis annuelle
- Risque métastases : TDM TAP au diagnostic puis un examen par an

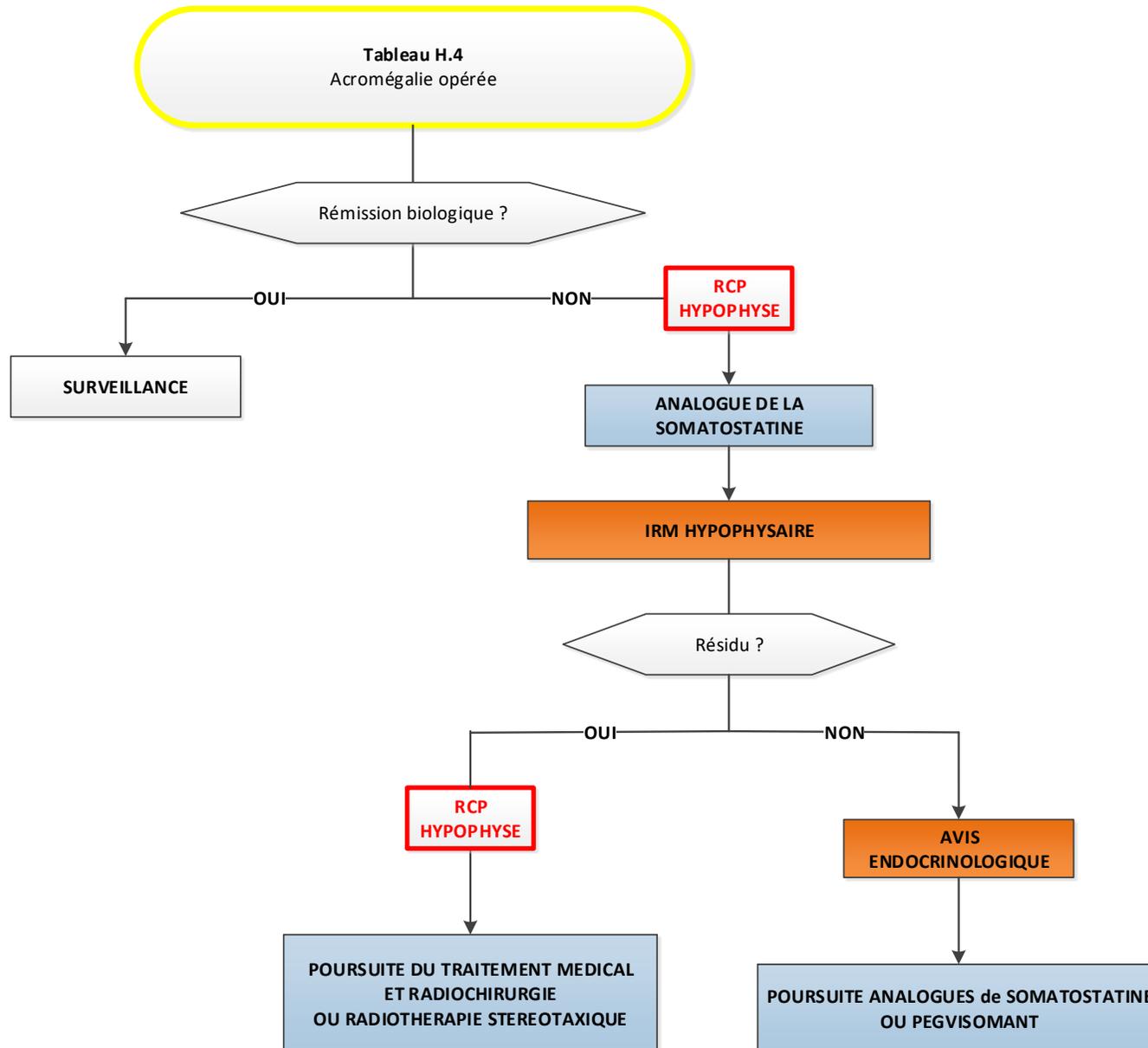
Si récurrence : discuter traitement antiangiogénique (PAZOPANIB ou TEMOZOLOMIDE + BEVACIZUMAB)

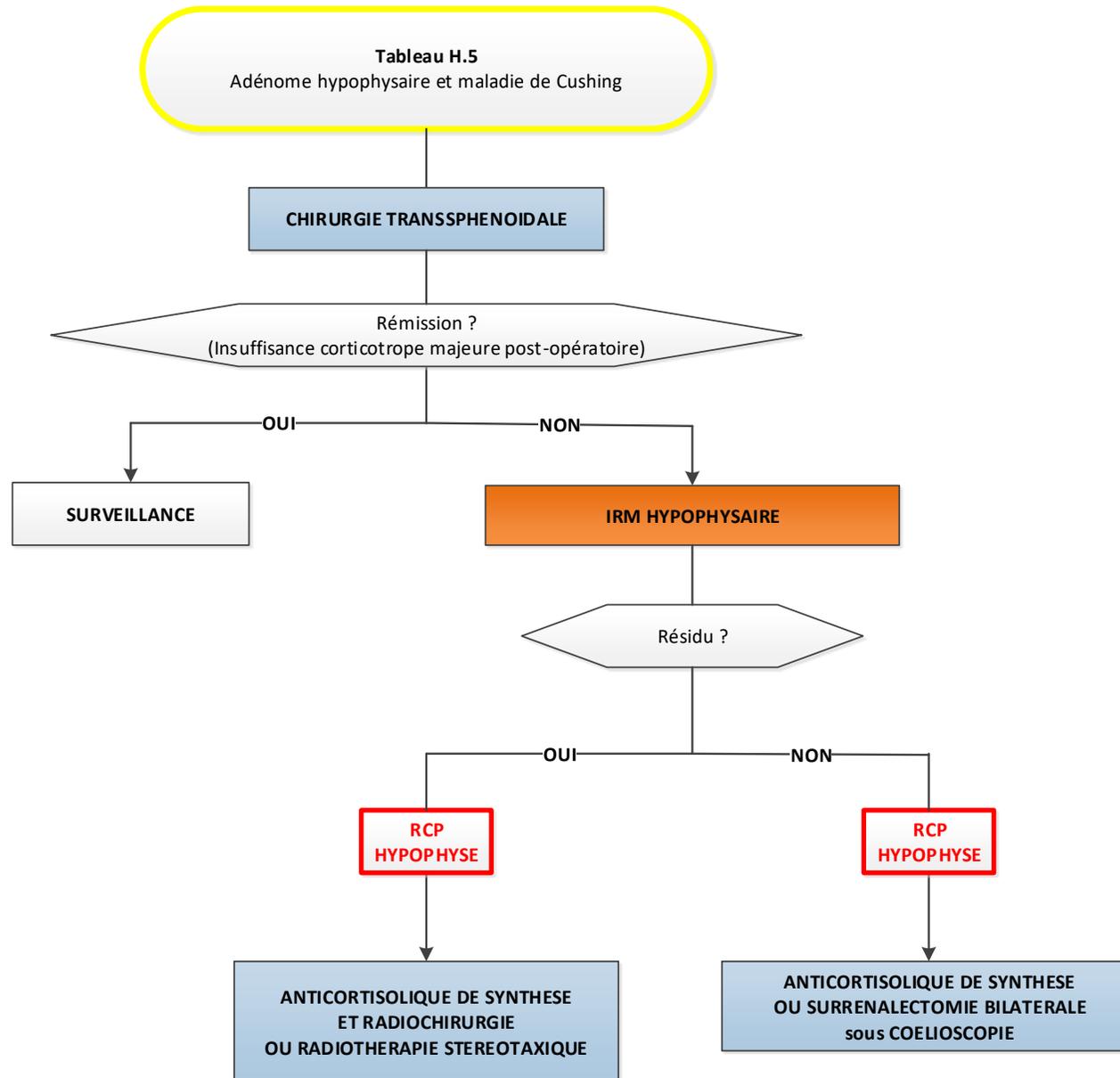


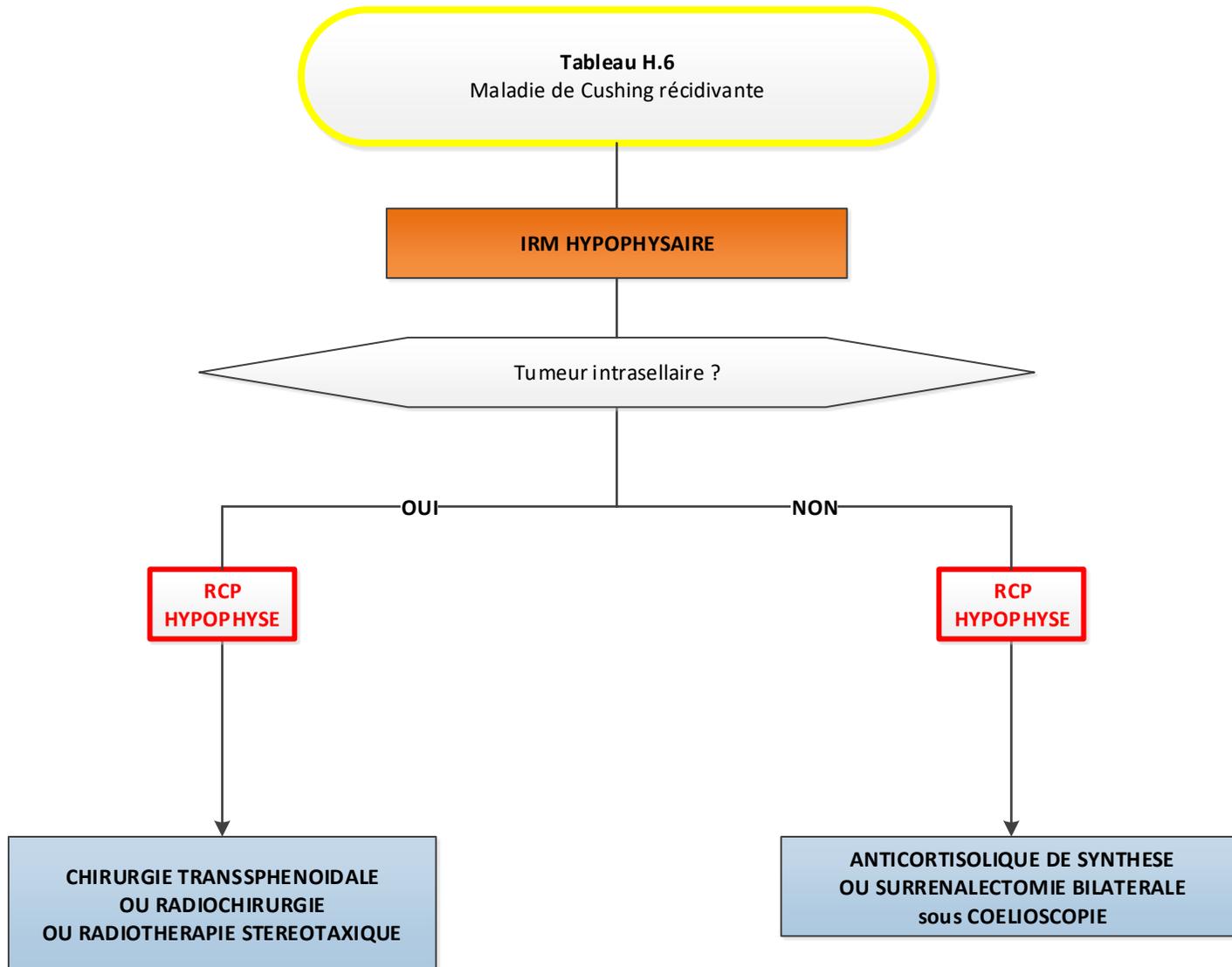


RCP HYPOPHYSE









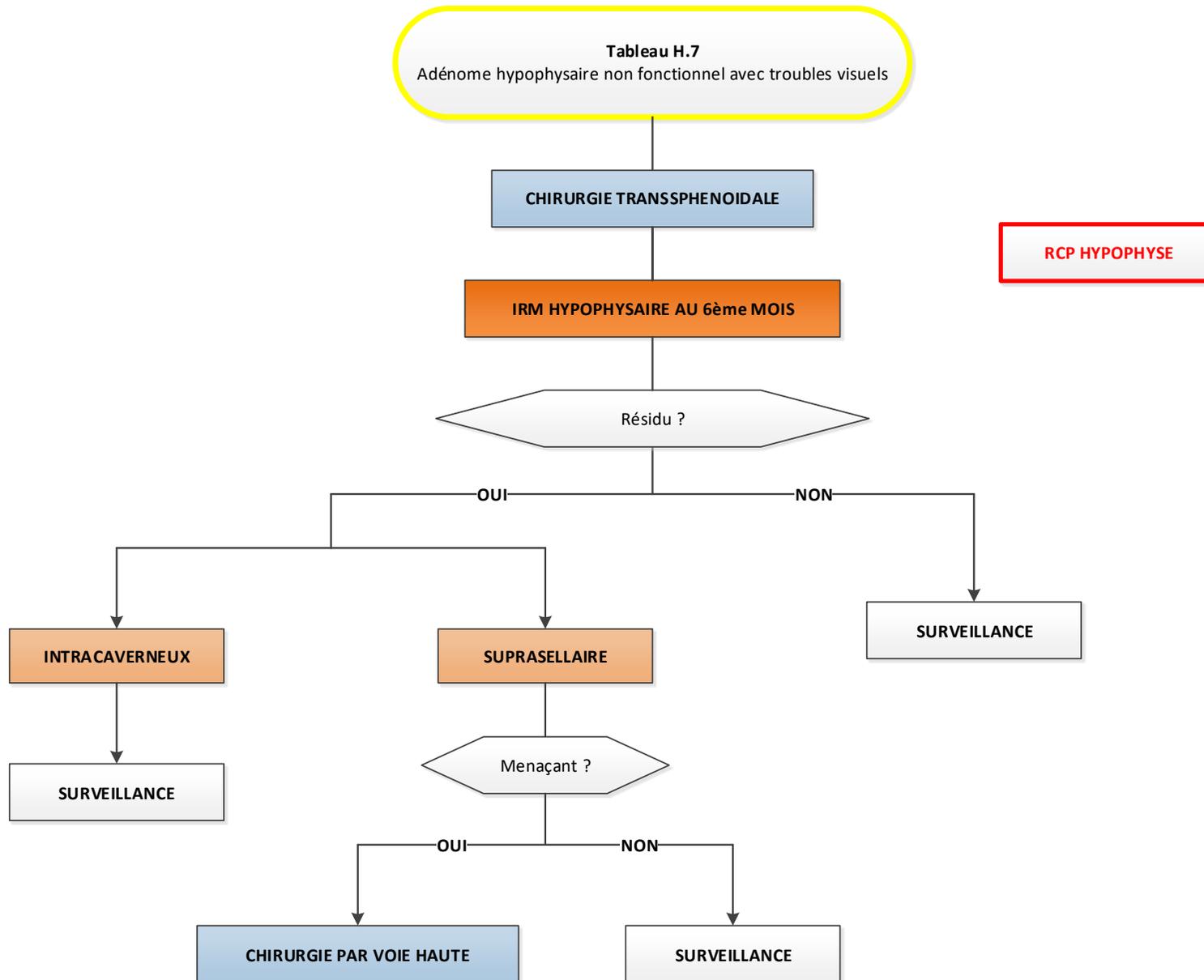
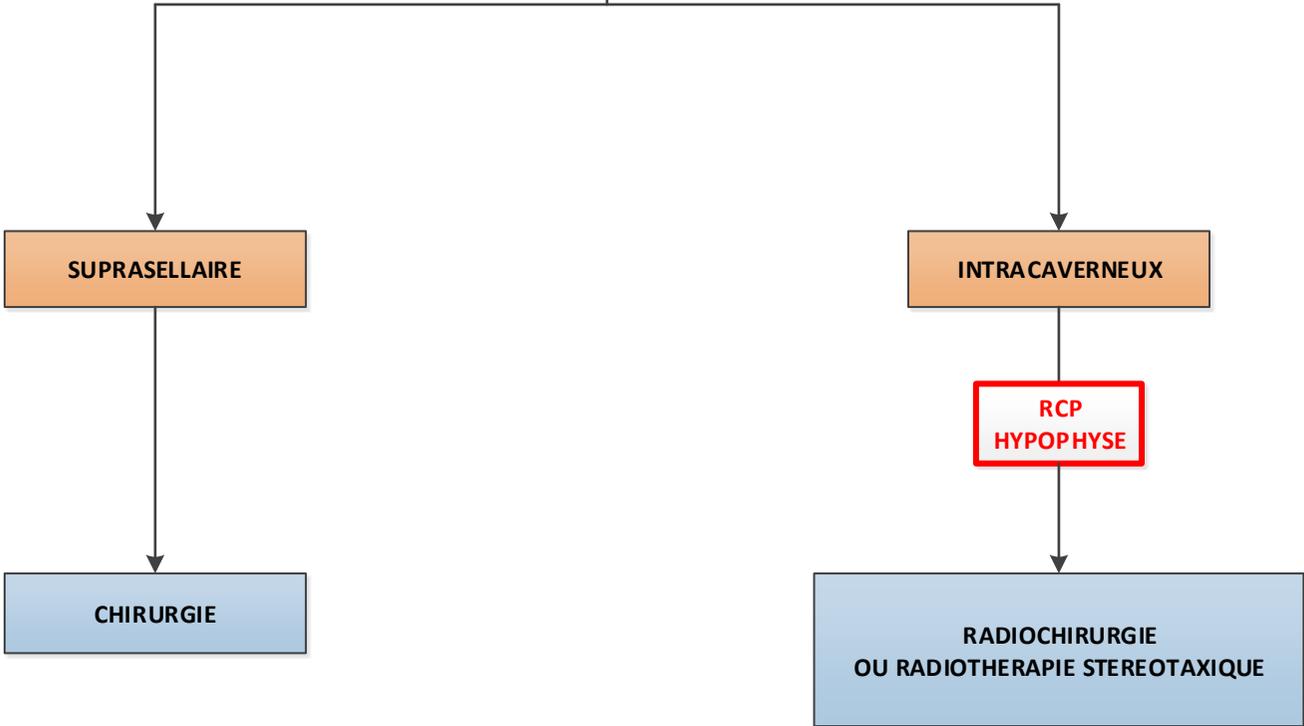
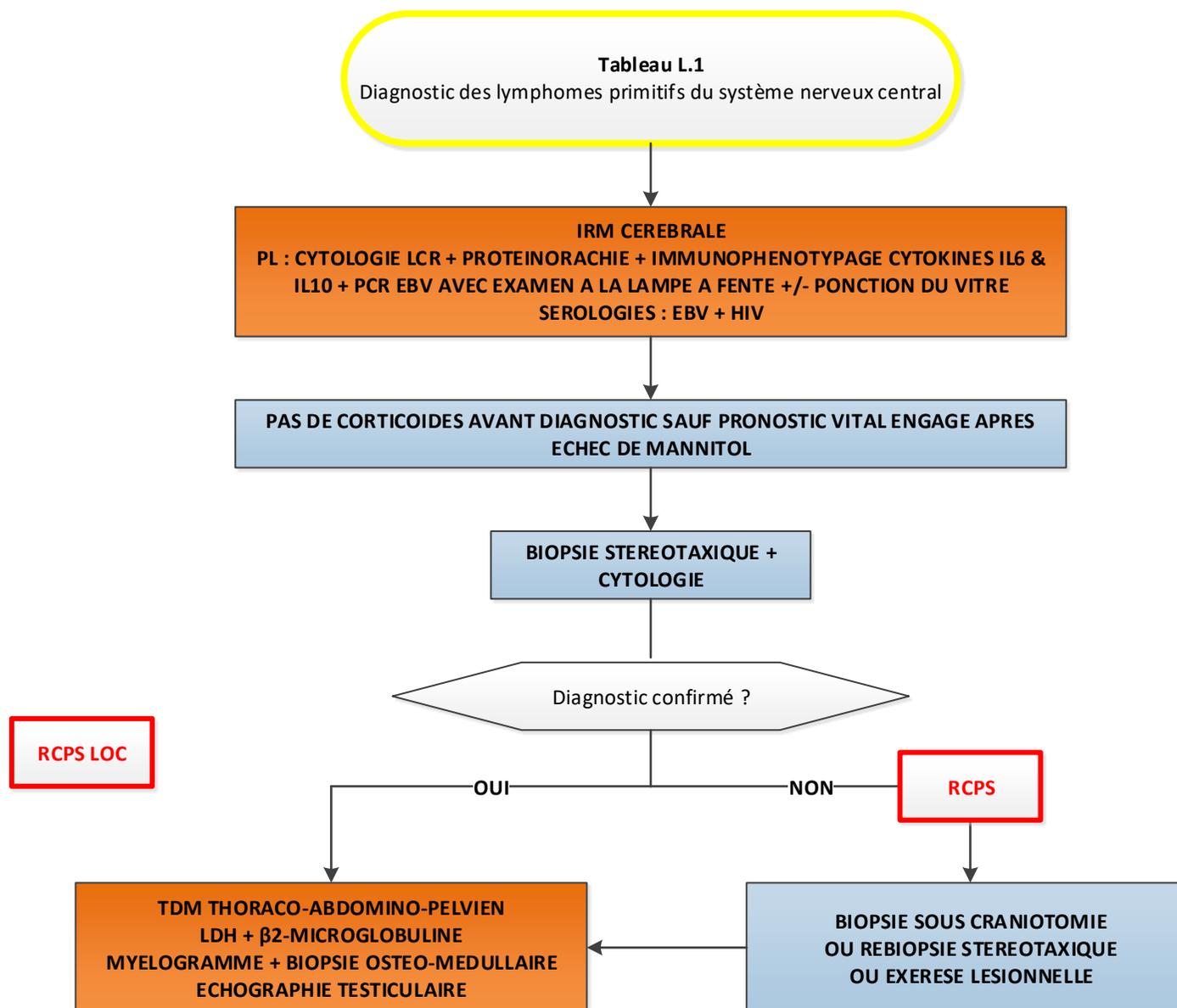
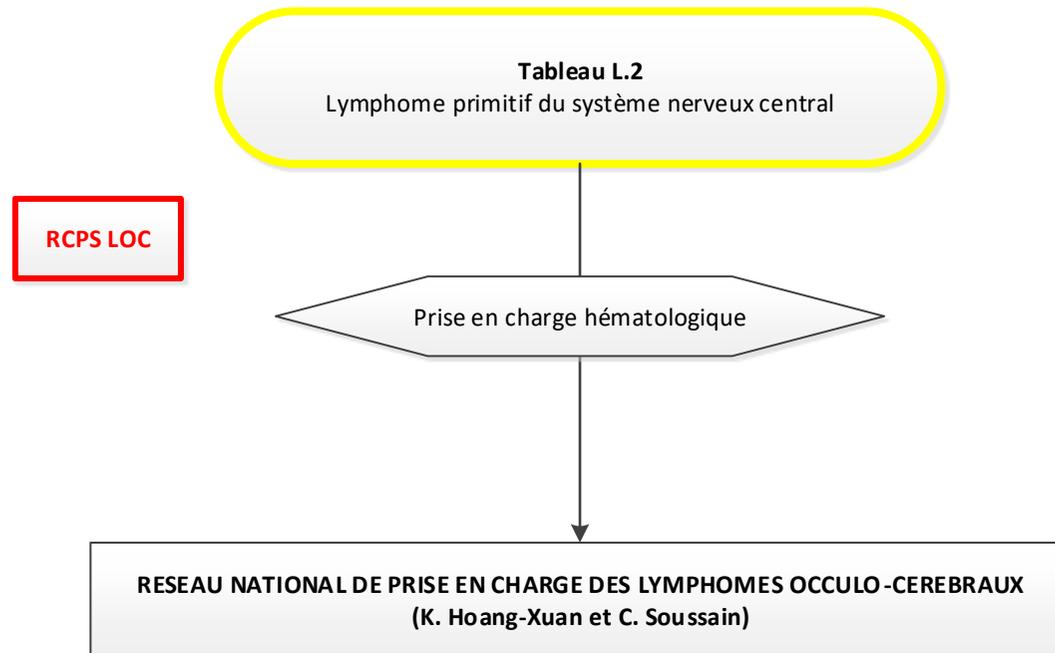
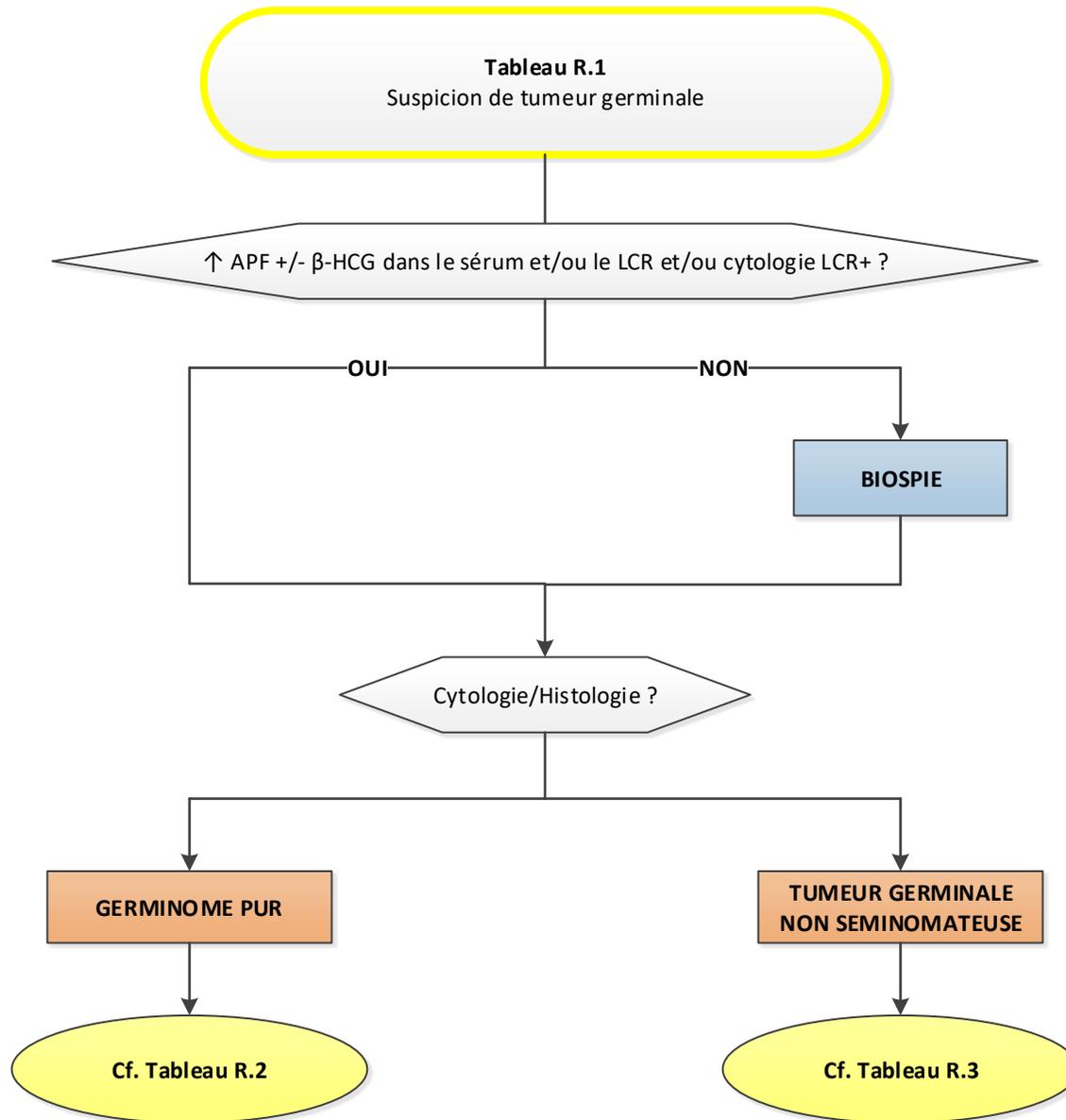


Tableau H.8
Adénome hypophysaire non fonctionnel récidivant évolutif

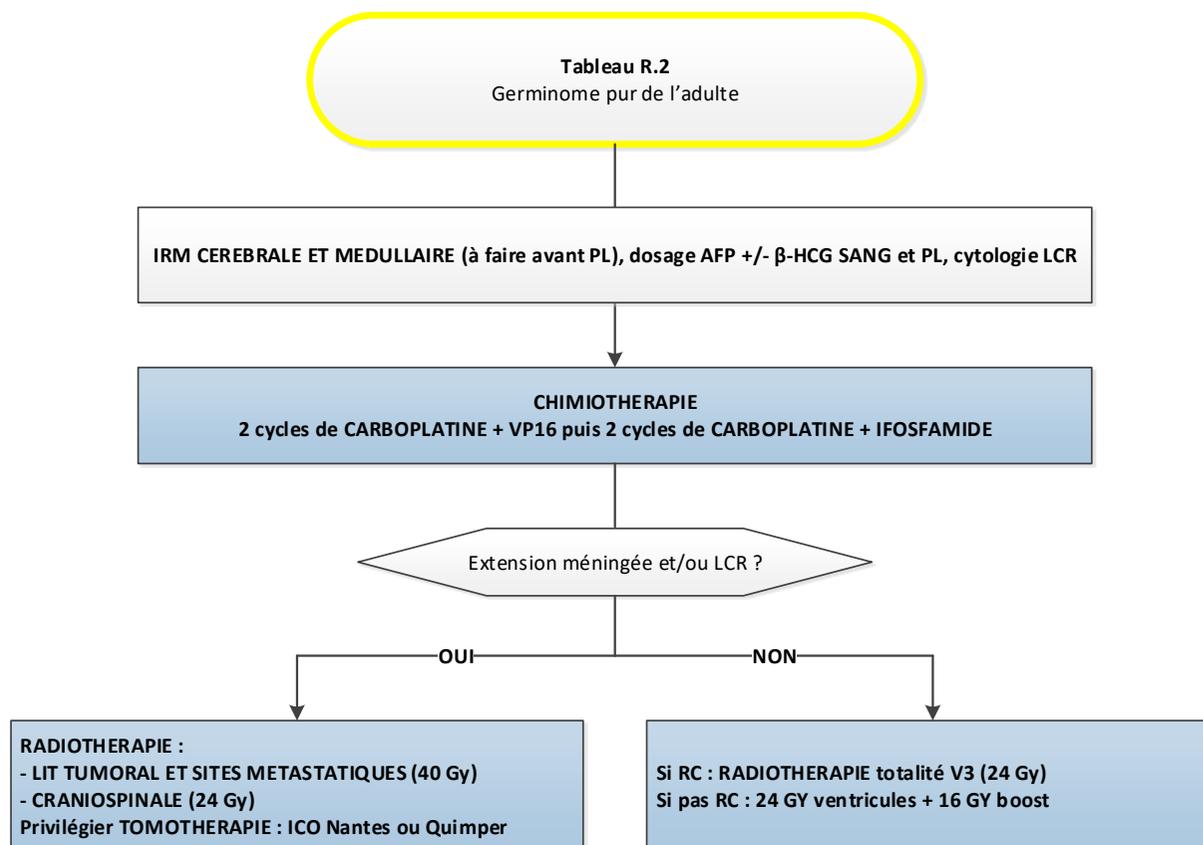






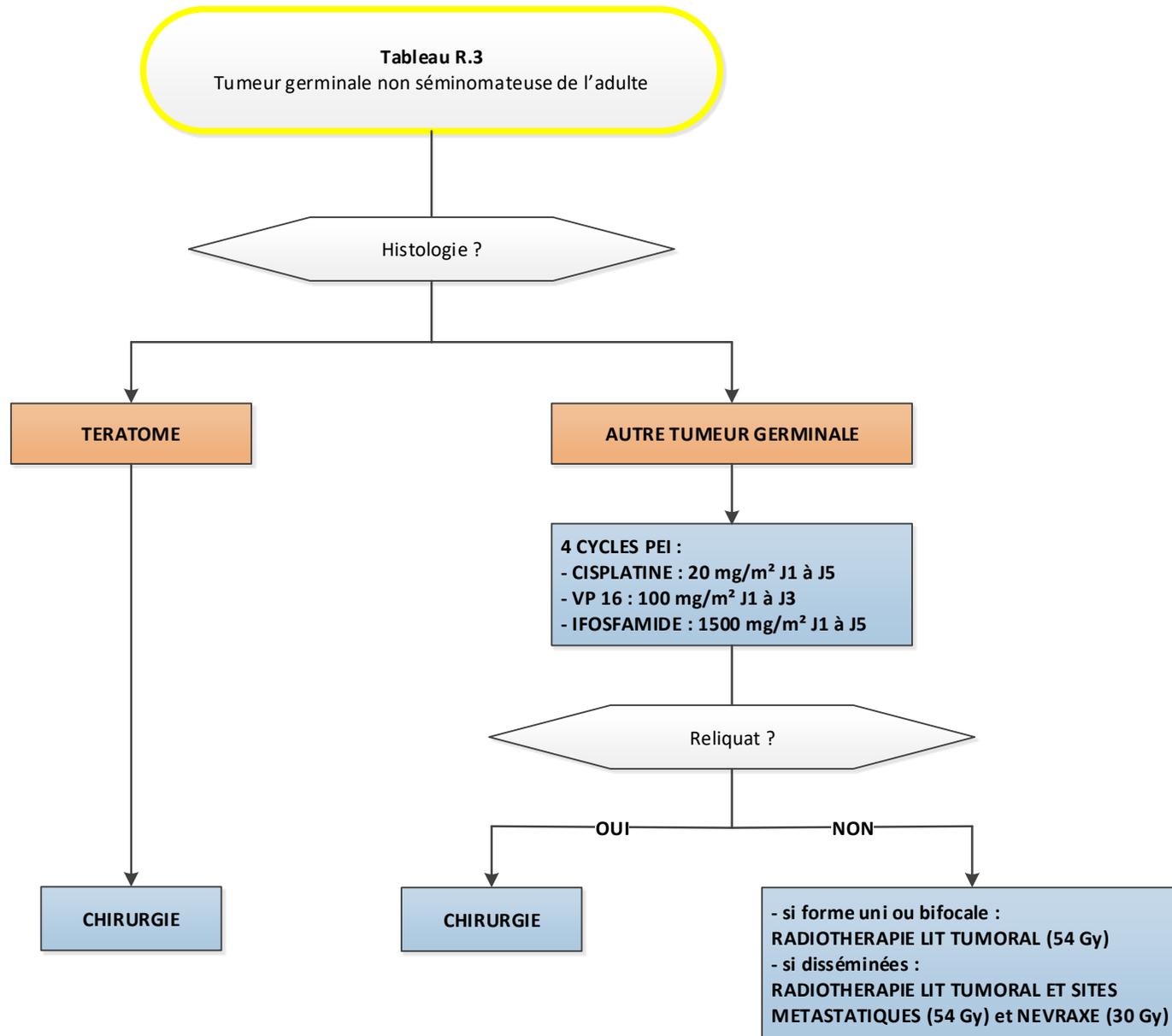


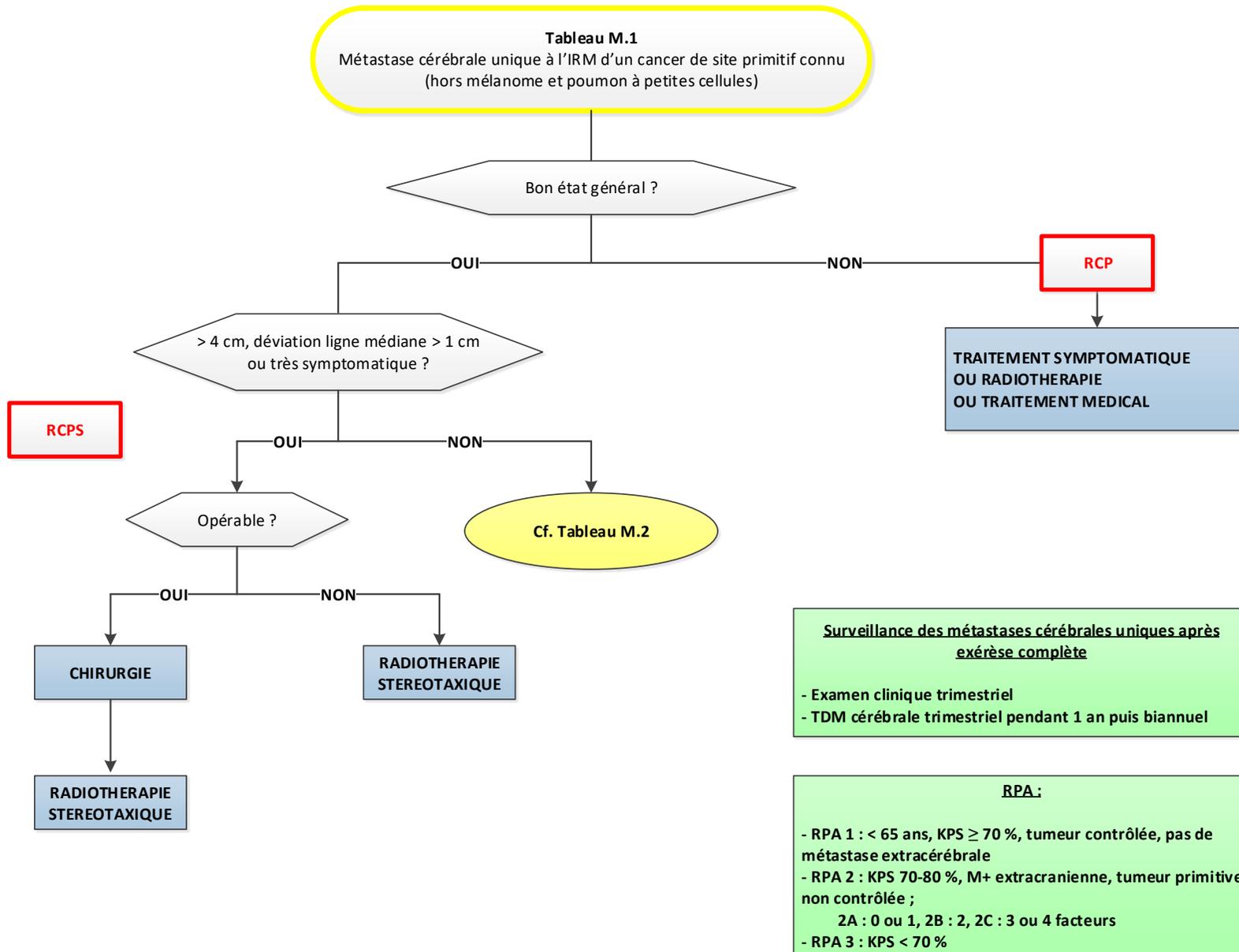
RCPS AJA

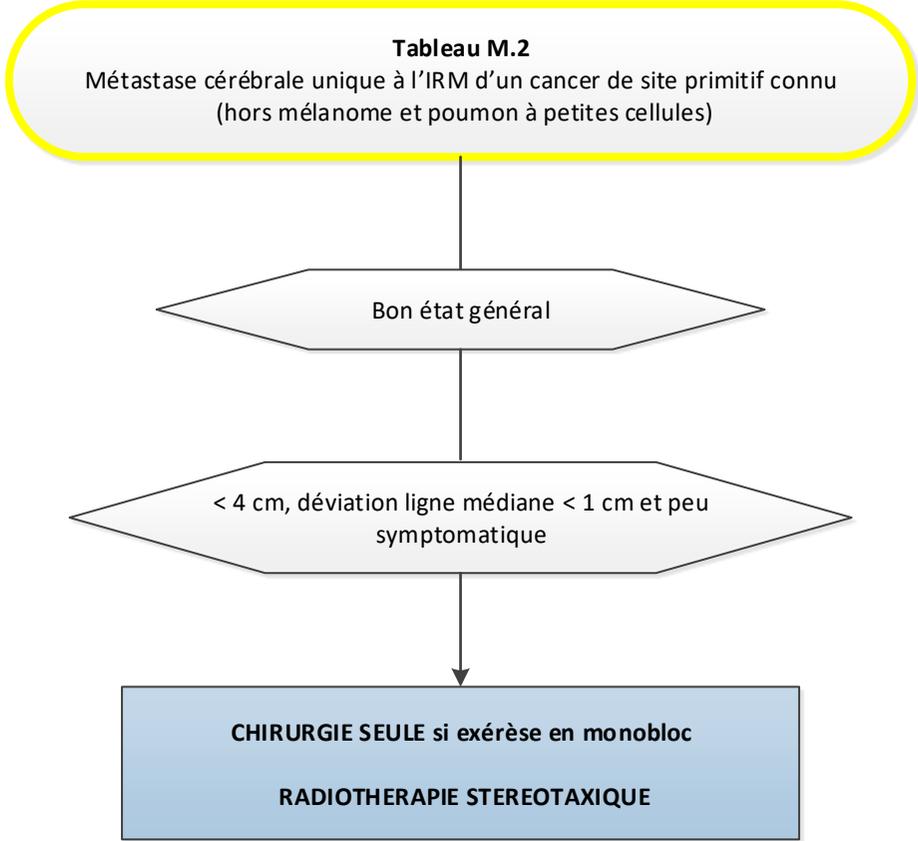


Surveillance des germinomes

- 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







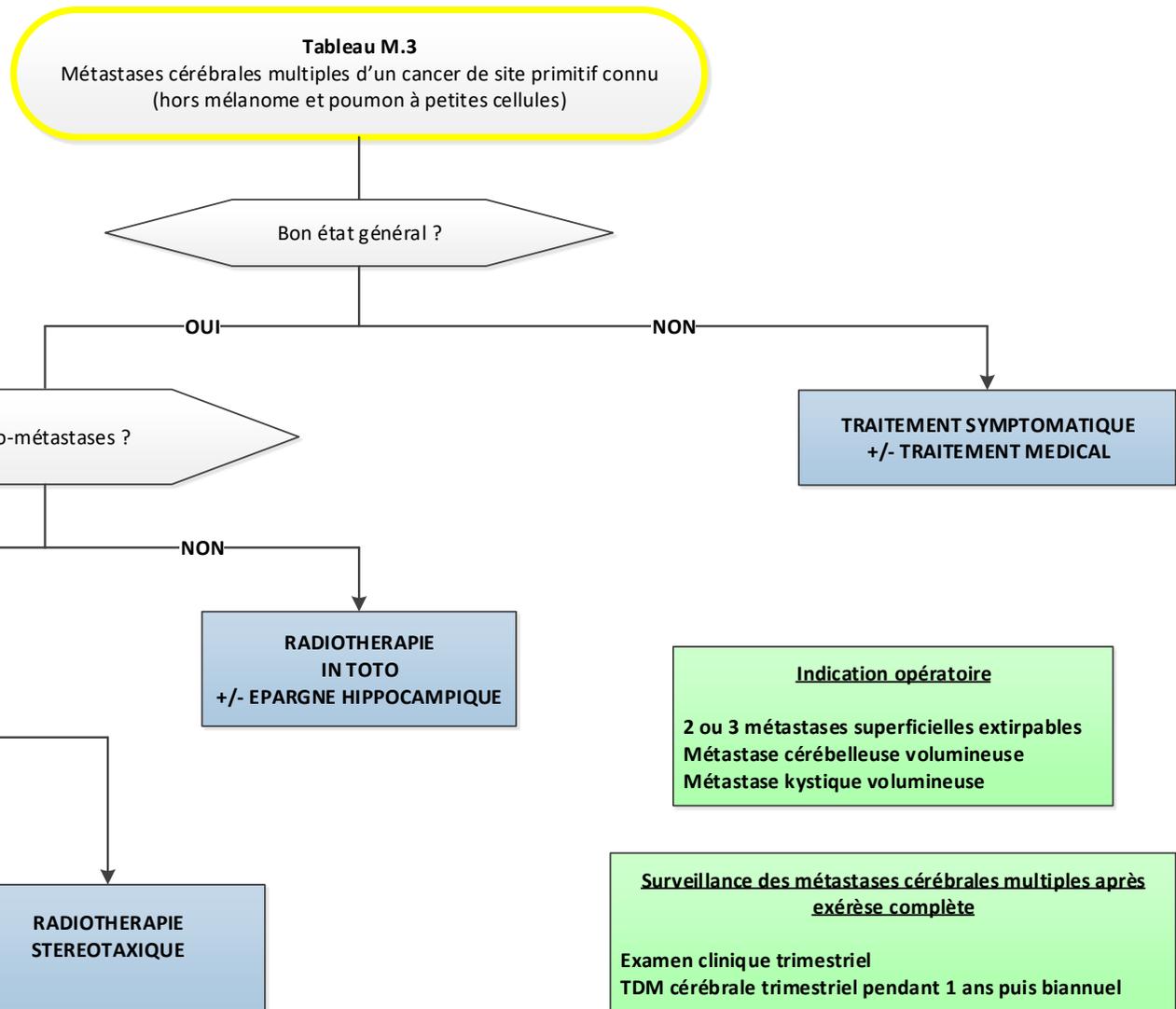
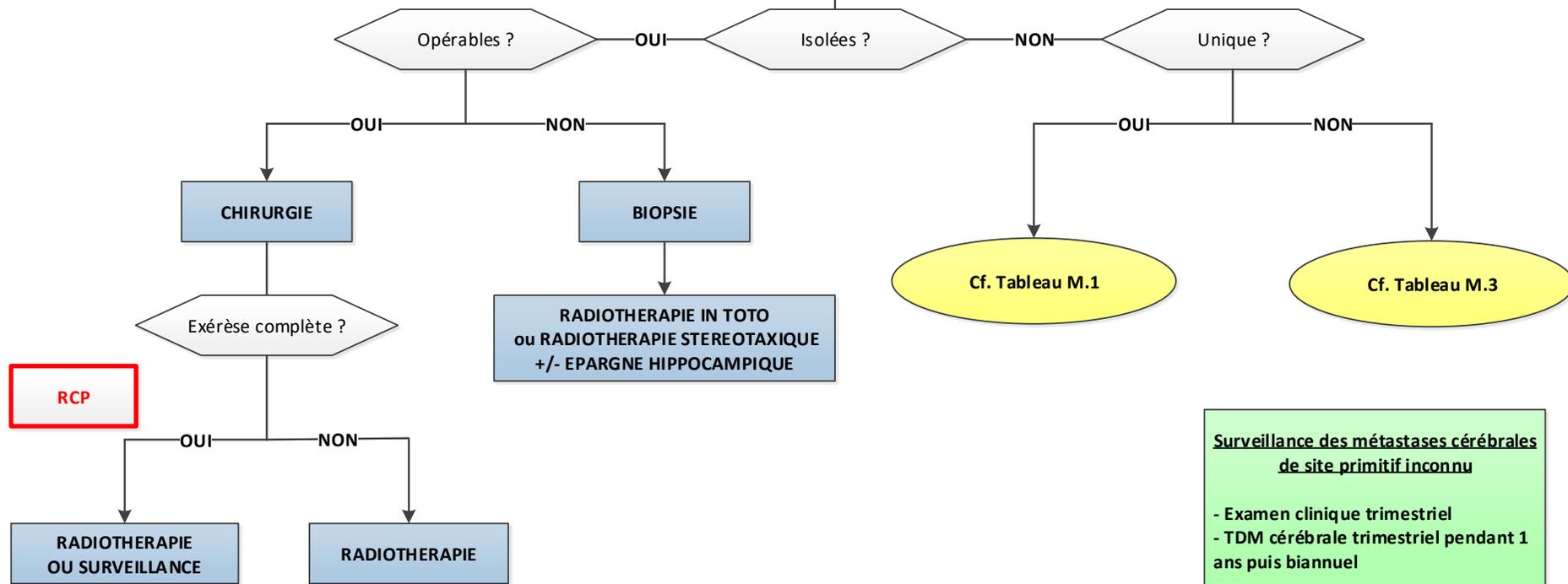


Tableau M.4
Métastase(s) cérébrale(s) d'un cancer de site primitif inconnu

Annexes
T3 : CT-FOTE
T7 : CT-TMZ
T8 : RTCT-FOTE

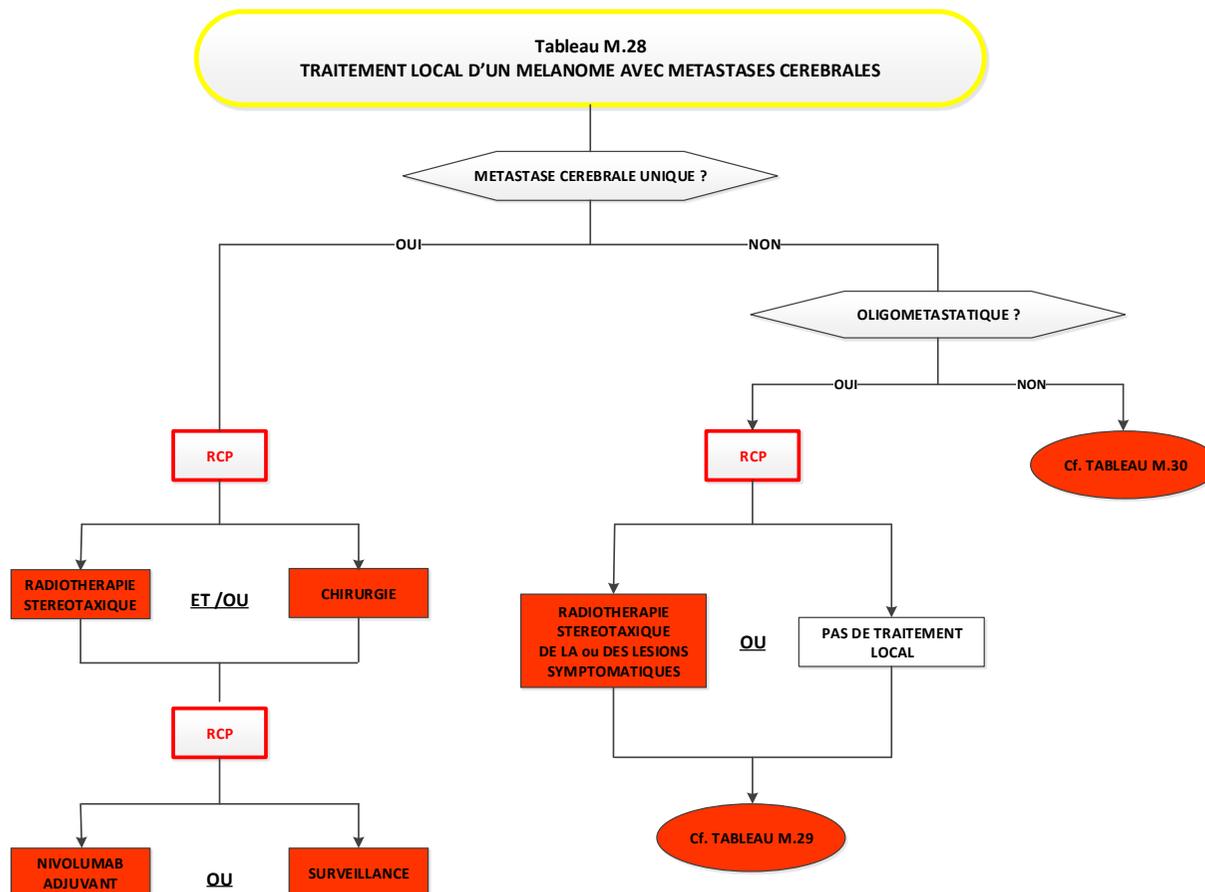
EXAMEN CLINIQUE COMPLET
TDM THORACO-ABDOMINO-PELVIEN
FEMME : MAMMOGRAPHIE + α -FP + β -HCG
HOMME : PSA + α -FP + β -HCG



Surveillance des métastases cérébrales de site primitif inconnu

- Examen clinique trimestriel
- TDM cérébrale trimestriel pendant 1 ans puis biennuel

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



**Tableau M.29
TRAITEMENT SYSTEMIQUE D'UN MELANOME AVEC METASTASES CEREBRALES**

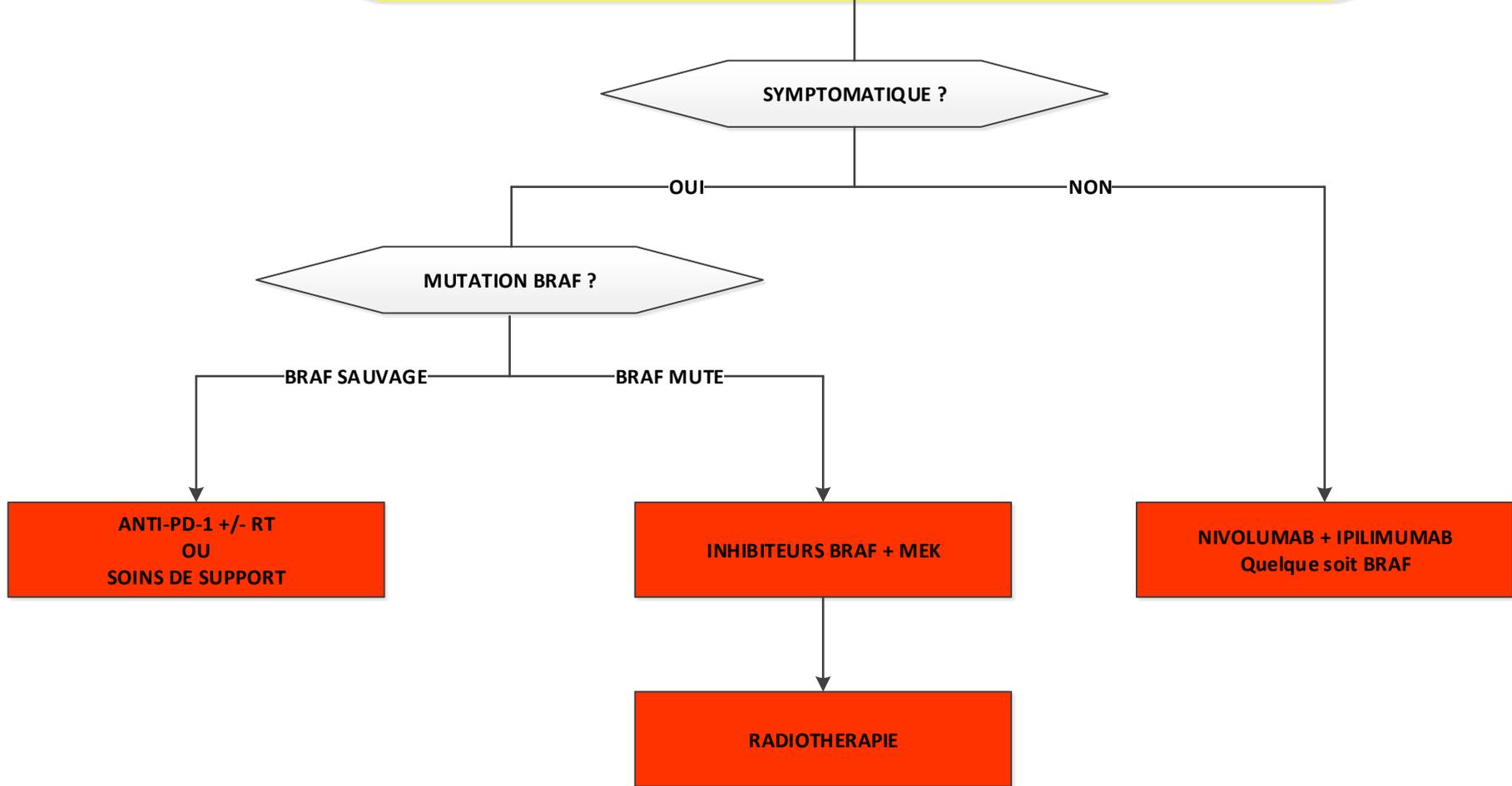


Tableau M.30
TRAITEMENT DE 1ère INTENTION D'UN MELANOME AVEC OLIGO METASTASES CEREBRALES

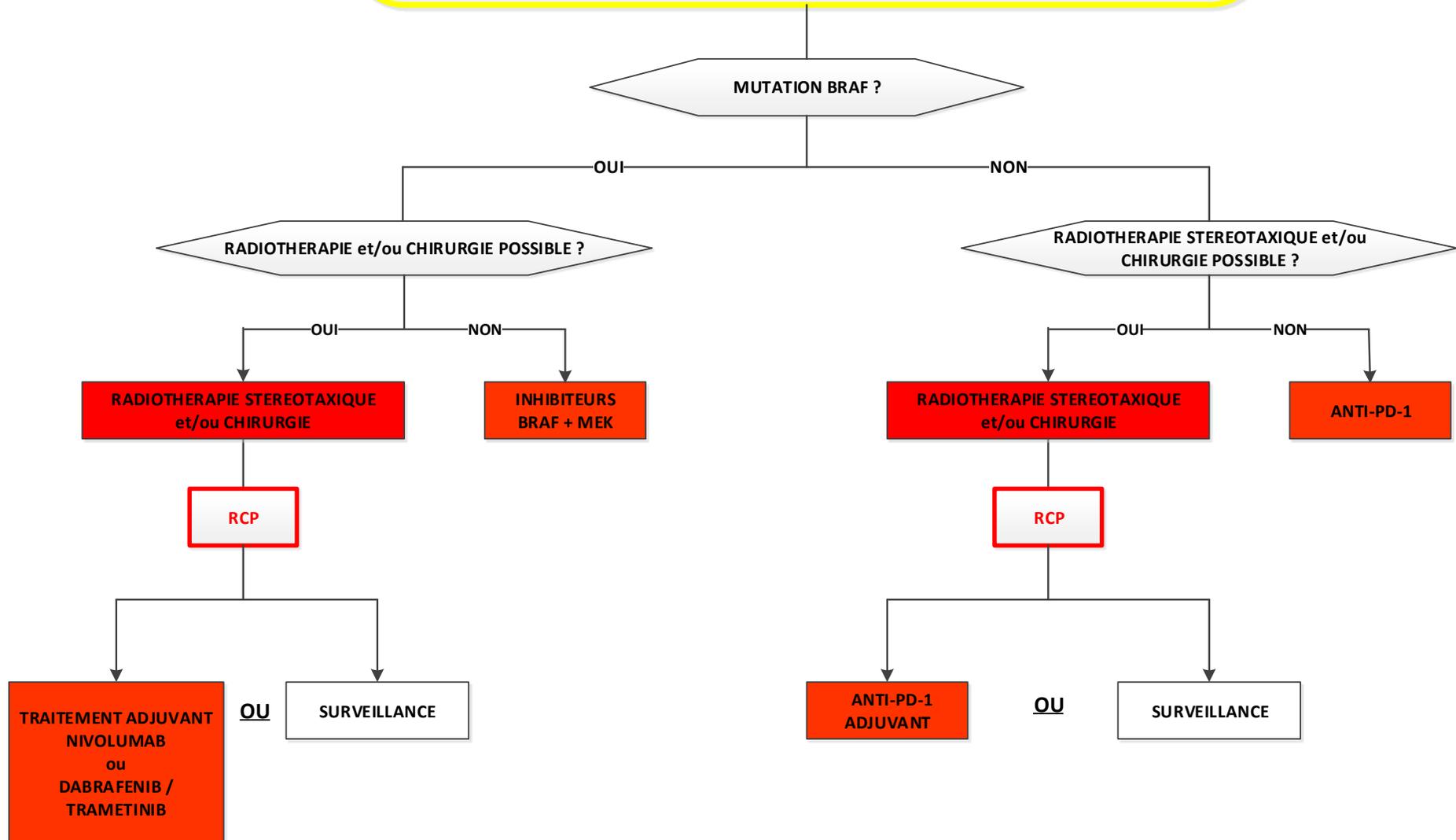
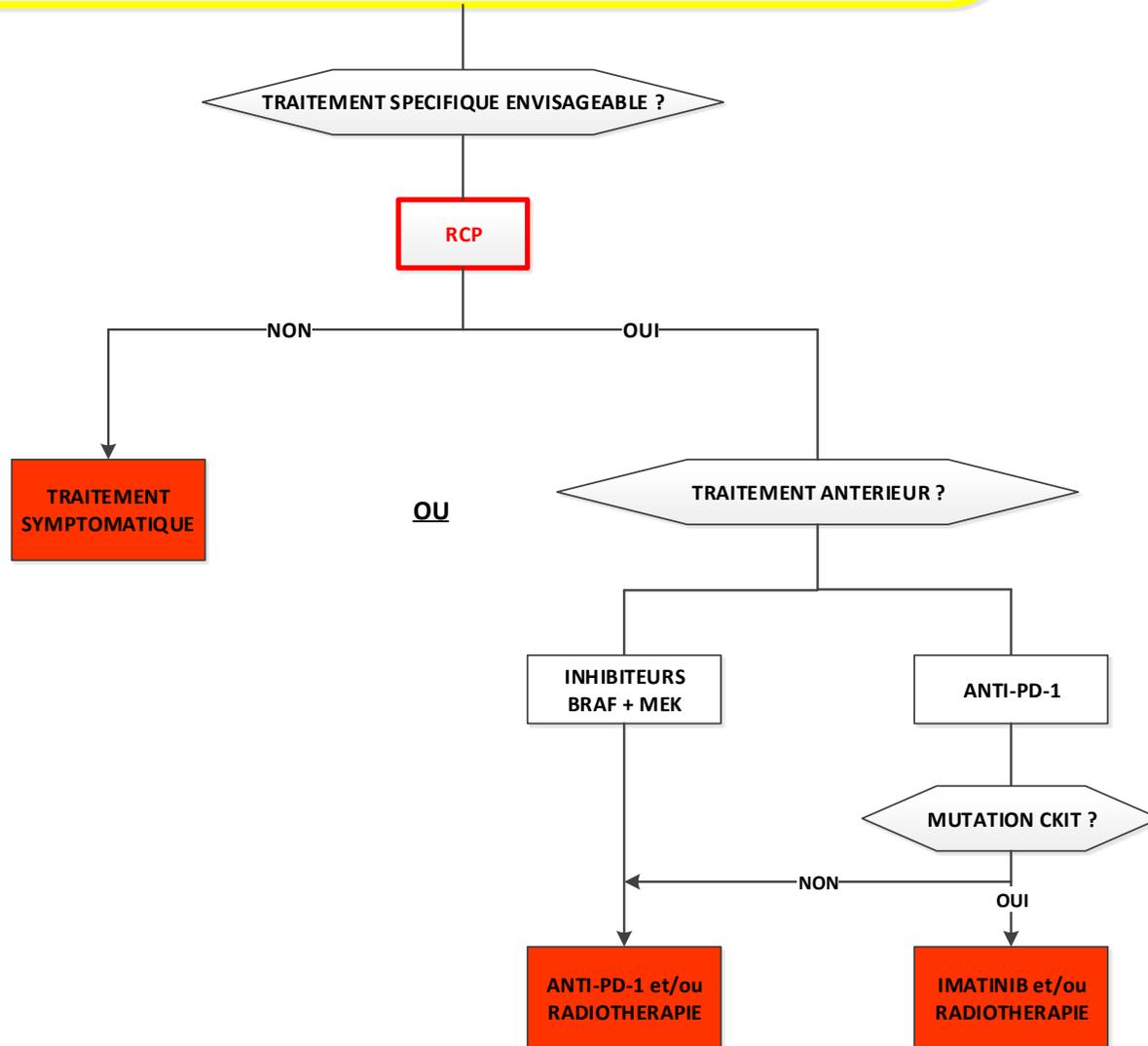


Tableau M.31
TRAITEMENT DE 2ème INTENTION D'UN MELANOME AVEC METASTASES CEREBRALES



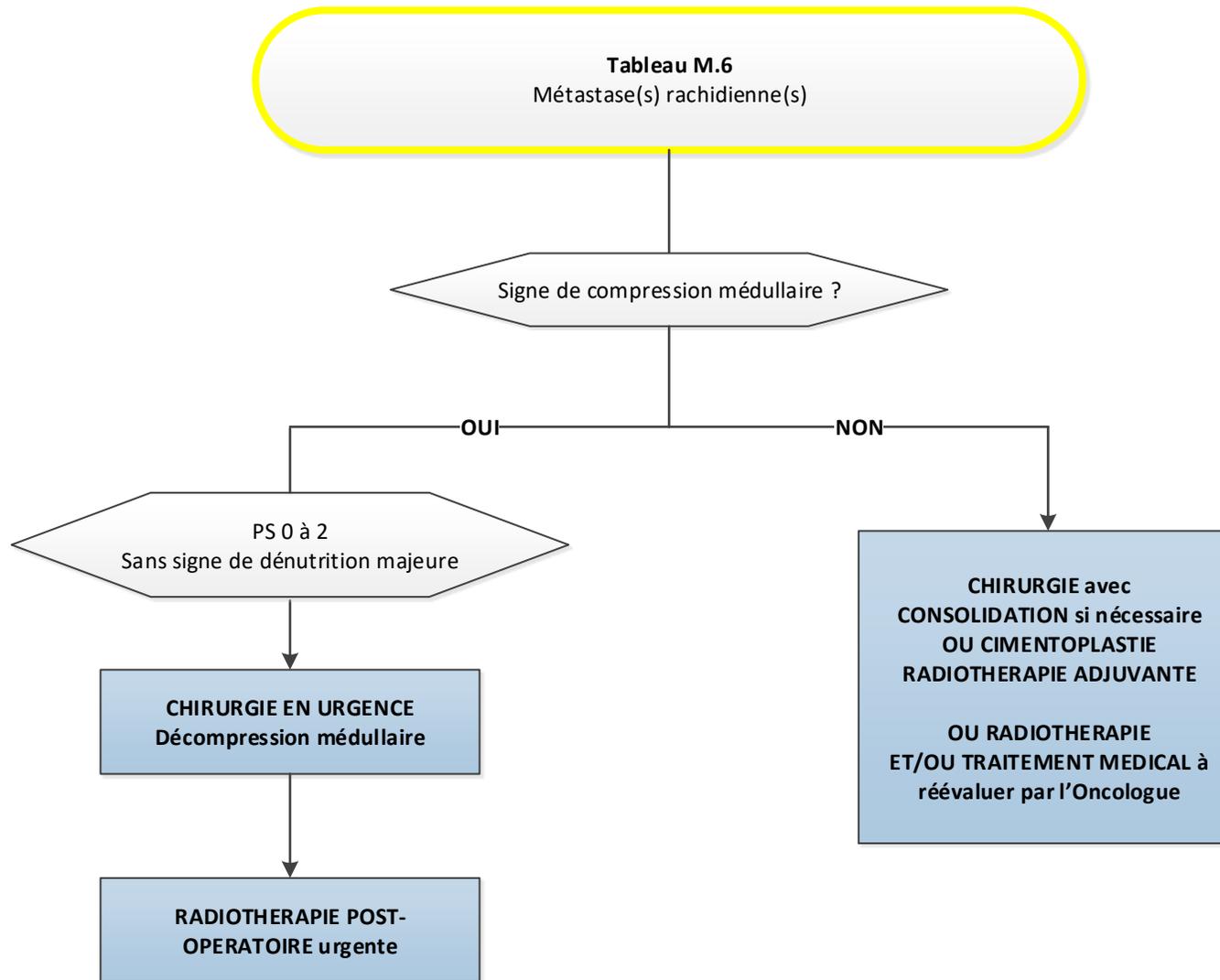
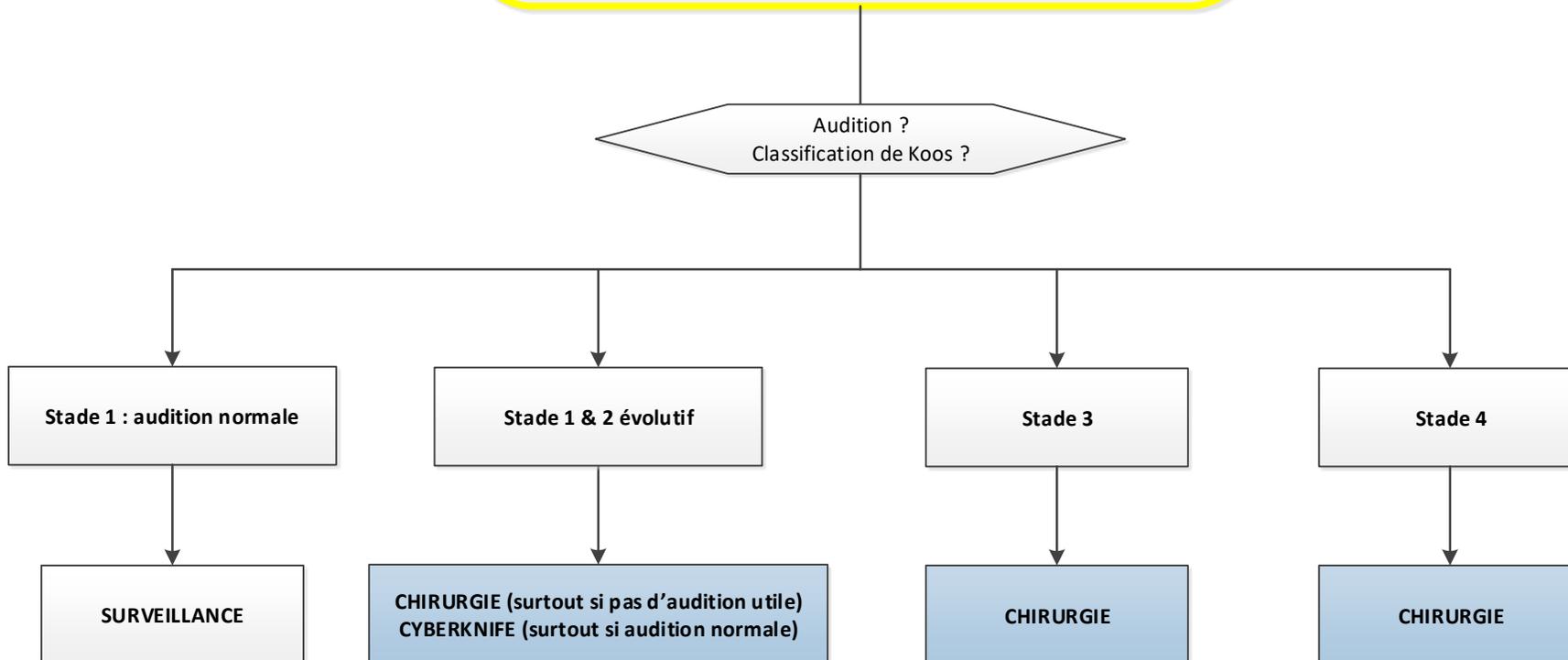


Tableau S.1
Schwannome du VIII



Classification GARDNER-ROBERTSON

- Grade 1 : SAT \geq 30 dB et SV \geq 70
- Grade 2 : 30 < SAT \leq 50 et 50 \leq SV < 70
- Grade 3 : 50 < SAT \leq 90 et 5 \leq SV < 50
- Grade 4 : SAT > 90 ET 1 \leq SV < 5

Classification de Koos :

- Stade 1 : tumeur intracanaulaire, 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-codéléte
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

<ul style="list-style-type: none"> • Tumeurs épendymaires
Ependymome supra-tentorieel
Ependymoma supra-tentorieel, avec fusion ZFTA
Ependymoma supra-tentorieel, 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
<ul style="list-style-type: none"> • 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
<ul style="list-style-type: none"> • Autres tumeurs embryonnaires du SNC
Tumeur rhabdoïde térétoïde 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 1^{ère} 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 (1^{er} 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	$\geq 50\%$ ↓	$< 50\%$ ↓ but $< 25\%$ ↑	$\geq 25\%$ ↑*
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 lentignes (« 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 Gains 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-----	< 50 Astrocytome anaplasique Anormal	< 50 Glioblastome multiforme OMS = 0 -----
	Age, années Type tumoral Etat général	< 50 Glioblastome IK = 90-100	
IV	Age, années Type tumoral Etat général -----ou-----	< 50 Glioblastome multiforme IK < 90	< 50 Glioblastome multiforme OMS = 1-2 -----
	Age, années Type tumoral Etat général Type de traitement	≥ 50 Astrocytome anaplasique IK = 70-100 ≤ 3 mois de la date des 1 ^{er} signes au début du traitement	≥ 50 Glioblastome multiforme Chirurgie complète/partielle MMSE ≥ 27 -----
	Etat mental -----ou-----		
	Age, années Type tumoral Etat mental Type de traitement	≥ 50 Glioblastome multiforme Bonne fonction neurologique Résection chirurgicale	
V	Age, années Type tumoral Etat général Etat mental Type de traitement -----ou-----	≥ 50 Glioblastome multiforme IK = 70-100 Impossibilité de travailler Radiothérapie ≥ 54,4 Gy	≥ 50 Glioblastome multiforme MMSE < 27 Biopsie -----
	Age, années Type tumoral Etat général Etat mental	≥ 50 Glioblastome multiforme IK < 70 Normal	

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 : CLASSIFICATIONS SCHWANOME

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 : $SAT \geq 30$ dB et $SV \geq 70$
- Grade 2 : $30 < SAT \leq 50$ et $50 \leq SV < 70$
- Grade 3 : $50 < SAT \leq 90$ et $5 \leq SV < 50$
- Grade 4 : $SAT > 90$ et $1 \leq SV < 5$
- Grade 5 : cophose

Classification de KOOS :

- **Stade 1** : Tumeur intracanalair, 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 4^{ème} ventricule).
- **Stade 4** : Tumeur comprimant le tronc cérébral.

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



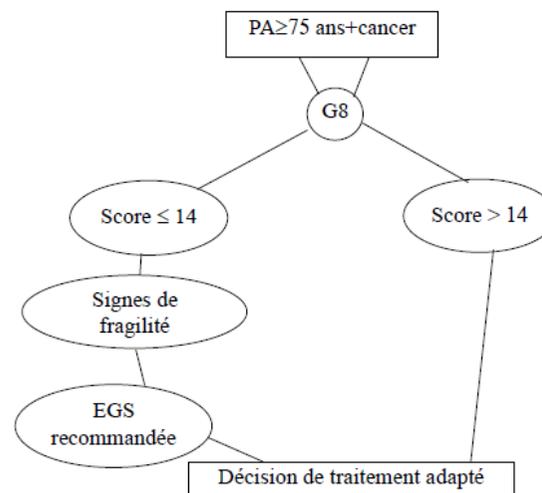
GRILLE ONCODAGE ou G8 = outil de dépistage de la fragilité des personnes âgées de 75 ans et plus atteintes d'un cancer

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

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)

QUESTIONS	REPNSES 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	0
	Anorexie modérée	1
	Pas d'anorexie	2
Perte de poids (< 3 mois)	Perte de poids > 3kg	0
	Ne sait pas	1
	Perte de poids entre 1 et 3kg Pas de perte de poids	2 3
Motricité	Du lit au fauteuil	0
	Autonome à l'intérieur	1
	Sort du domicile	2
Problèmes neuropsychologiques	Démence ou dépression sévère	0
	Démence ou dépression modérée	1
	Pas de problèmes psychologiques	2
Indice de Masse Corporelle IMC = [poids] / [taille] ² en kg par m ² Poids = kg Taille = m IMC = [] / [] ² =	IMC < 19	0
	19 ≤ IMC < 21	1
	21 ≤ IMC < 23	2
	IMC ≥ 23	3
Prend plus de 3 médicaments	Oui	0
	Non	1
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	Moins bonne	0
	Ne sait pas	0,5
	Aussi bonne	1
	Meilleure	2
Age	> 85 ans	0
	80-85 ans	1
	< 80ans	2
SCORE/17		



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 Témzolomide (Temodal®)
- T.5 Radiochimiothérapie concomitante avec Témzolomide (Temodal®)

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 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 (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'alopecie ;
- 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 $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ et PL $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ – 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/mm³ ;
- 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 métopropramide (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 NAACL 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 :

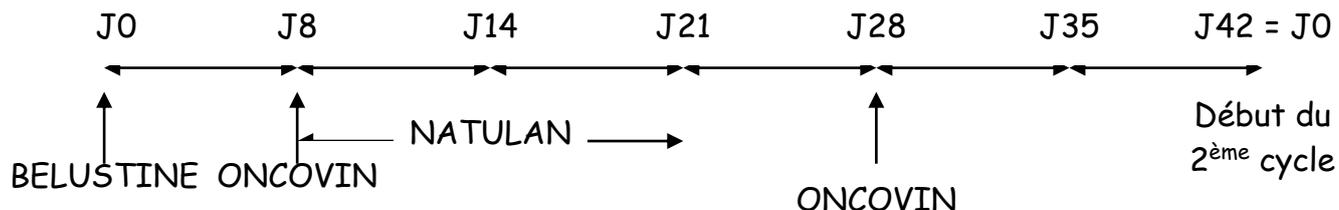
- toxicité capillaire : pas ou peu d'alopécie ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements d'intensité modérée survenant 24 à 48 heures après l'injection, stomatite et mucite nécessitant une bonne hygiène buccale ;
- toxicité hématologique : leucopénie et surtout thrombopénie dose-dépendante, cumulative, parfois retardée (nadir entre J21 et J30), impliquant une surveillance de la NFP avant chaque cycle (chimiothérapie possible si PNN \geq 1500/mm³ et plaquettes \geq 100 000/mm³ – 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/mm³ ;
- 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 intersticielle, fibrose pulmonaire, cumulative au-dessus de 1200 mg/m² ;
- 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 métoprolamide (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 métoprolamide (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 : alopecie 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 : leuconéutropénie 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 $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ et plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ - 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 2^{ème} cycle de NATULAN®, imposant un traitement antihistaminique et l'arrêt définitif du NATULAN®, hyperéosinophilie ;
- 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 Témzolomide (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 Témzolomide (Témodal®)*];
- dans les tumeurs gliales de haut grade progressant ou récidivant après un traitement standard.

Le traitement par Témzolomide 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 1^{er} 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 : leuconéutropénie et thrombopénie impliquant une surveillance de la NFP avant chaque injection (chimiothérapie possible si PNN $\geq 1\ 500/\text{mm}^3$ et PL $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ - dans le cas contraire le traitement doit être reculé d'une semaine), pouvant justifier une transfusion plaquettaire (en dessous de $30\ 000\ \text{PL}/\text{mm}^3$), l'absence d'augmentation (après le 1^{er} 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 Témzolomide (TEMODAL®) est indiqué dans les glioblastomes nouvellement diagnostiqués en association avec la radiothérapie puis en traitement en monothérapie.

Le traitement associé :

- 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 Témzolomide avec un traitement concomitant puis un traitement adjuvant.

Traitement concomitant :

- il consiste en l'administration de Témzolomide à raison de 75 mg/m² 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 1^{ère} prise de Témzolomide 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 Témzolomide 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 alopecie, nausées et vomissements) jusqu'à retour à un grade 0 ou 1 ;
- le Témzolomide 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 Témzolomide est interrompu, la radiothérapie doit être poursuivie ;
- si la radiothérapie est interrompue transitoirement, le Témzolomide doit être poursuivi et si elle est définitivement stoppée, le Témzolomide doit être également arrêté.

Traitement d'entretien :

- il doit débuter 4 semaines après la fin du traitement concomitant ;
- il consiste en l'administration de Témzolomide 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 1^{er} 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 Témzolomide (Témodal®)*].

Les effets secondaires sont les suivants : [cf. *Annexe T.5 : Chimiothérapie par Témzolomide (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 Témzolomide pendant le traitement d'entretien (soit environ tous les 3 mois).

ESSAIS CLINIQUES : TUMEURS CEREBRALES

- E. 1 : Essai TARGET
- E. 2 : Essai POLCA
- E. 3 : Essai RSMA 2010
- E. 4 : Essai SIOP EPENDYMOME II
- E. 5 : Essai PNET 5 MB
- E. 6 : Essai TEMOTRAD
- E. 7 : Essai CINGLIO
- E. 8 : Essai POLO

E.1 : ESSAI TARGET

Full title	A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Clinical Efficacy AZD4547 in Patients with Relapsed/Refractory glioma positive for an FGFR fusion
Acronym	TARGET
Coordinating Investigator	Marc SANSON Department: Neurology Pitié-Salpêtrière Hospital
Sponsor	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Scientific justification	3% of GBM and IDHwt gliomas have a highly oncogenic FGFR-TACC gene fusion that confers high sensitivity to FGFR inhibitors to tumor cells, in vitro and in vivo. Preclinical data shows that expression of FGFR-TACC fusions confers sensitivity to FGFR inhibitors (including AZD4547) to GBM models (Fig. 1) .AZD4547 (AstraZeneca) is a potent and selective inhibitor of FGFR-1, 2 and 3 receptor tyrosine kinases. Preclinical data have shown some CNS penetration (Table 1). It has shown a strong anti-tumor effect in animal models of FGFR-gene addiction, including FGFR-fusions (Fig. 1). Some of the important adverse events are hyperphosphatemia, and ocular complications (see below).
Primary objective and assessment criterion	To assess the efficacy of AZD4547 by measuring the rate of Progression Free Survival at 6 months (PFS6) in recurrent malignant glioma patients with FGFR-TACC fusion.
Secondary objectives and assessment criteria	<ul style="list-style-type: none"> - To characterize the safety, tolerability and PK of AZD4547 in glioma patients - To further assess the anti-tumor activity of AZD4547 for patients with recurrent glioma with FGFR-TACC fusion based on Overall Response Rate for patients with a measurable residue. - To further assess the anti-tumor activity of AZD4547 for patients with recurrent glioma with FGFR-TACC fusion based on the duration of PFS - To further assess the anti-tumor activity of AZD4547 for patients with recurrent glioma with a FGFR-TACC fusion based on Overall Survival AZD4547
Exploratory objectives	- To elucidate the mechanism of response and resistance (primary and secondary) by exploratory biomarker analysis
Experimental design	This is a phase II study in patients diagnosed with a FGFR3-TACC3 or FGFR1-TACC1 fusion positive glioma presenting with a recurrence of the disease after chemotherapy and radiotherapy. RNA will be systematically screened for the presence of FGFR-TACC in each of the 11 participating centers, and IHC for FGFR3 hyperexpression. We also encourage a wide use

	<p>of FGFR3 IHC in non participating centers in order to identify additional potential candidates who can be referred to one of the 11 centers for assessment of FGFR-TACC expression by RNA analysis.</p> <p>Patients will receive AZD4547 at a dose of 80mg bd on a continuous schedule, until disease progression. With the following hypothesis: P0: PFS6=15%, P1: PFS6=35%, with alpha=5% and power=80%, an initial cohort of 12 patients will be treated. If objective anti-tumor effects are observed, the cohort will be expanded to include a total number of 38 subjects. Grade II gliomas are also eligible but they will constitute an extra small cohort.</p>
Population involved	Patients 18 years or over
Inclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Recurrent glioma after standard treatment, expressing the FGFR3-TACC3 or FGFR1-TACC1 fusion gene as confirmed by RT-PCR sequencing. 2. First recurrence occurring more than three months from the end of the radiotherapy or occurring outside the irradiated volume. 3. World Health Organisation performance status 0-2 (KPS>50) with no deterioration over the previous 2 weeks and minimum life expectancy of 12 weeks. 4. Provision of signed and dated, written informed consent prior to any study specific procedures, sampling and analyses. <p style="padding-left: 40px;">If a patient declines to participate in any voluntary exploratory research component of the study, there will be no penalty or loss of benefit to the patient and he/she will not be excluded from other aspects of the study</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Aged at least 18 years. 6. Patients should be using adequate contraceptive measures which should be maintained during the whole duration of AZD4547 treatment and at least 7 days after treatment suspension. Females should not be breast feeding and must have a negative pregnancy test prior to start of dosing if of child-bearing potential or must have evidence of non-child-bearing potential by fulfilling one of the following criteria at screening: <ul style="list-style-type: none"> - Post-menopausal defined as aged more than 50 years and amenorrhic for at least 12 months following cessation of all exogenous hormonal treatments. - Documentation of irreversible surgical sterilisation by hysterectomy, bilateral oophorectomy or bilateral salpingectomy but not

	tubal ligation
Exclusion criteria	<ol style="list-style-type: none"> 1. Treatment with any of the following: <ul style="list-style-type: none"> - Nitrosourea within 6 weeks before the first dose of study treatment - Any investigational agents or study drugs from a previous clinical study within 30 days before the first dose of study treatment - Any other chemotherapy, anticancer immunotherapy or anticancer agents within 4 weeks before the first dose of study treatment, except hormonal therapy. - Potent inhibitors or inducers of CYP3A4 or 2D6 or substrates of CYP3A4 within the required washout period as specified in the section 7.3 - Prior treatment in this or another AZD4547 study, or prior randomisation in a study in which AZD4547 is/was under investigation. Prior treatment with any FGFR inhibitor. 2. Major surgery (excluding placement of vascular access) within 14 days before the first dose of study treatment 3. With the exception of alopecia, any unresolved toxicities from prior therapy greater than Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grade 1 at the time of starting study treatment 4. As judged by the investigator, any evidence of severe or uncontrolled systemic diseases, including uncontrolled hypertension, active bleeding diatheses, or active infection including hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus (HIV). Screening for chronic conditions is not required 5. Any of the following cardiac criteria: <ul style="list-style-type: none"> - Mean QT interval corrected for heart rate (QTc) ≥ 470 ms calculated from 3 electrocardiograms (ECGs) using Fridericia's correction. Any clinically important abnormalities in rhythm, conduction or morphology of resting ECG eg, complete left bundle branch block, third degree heart block - Any factors that increase the risk of QTc prolongation or risk of arrhythmic events such as heart failure, hypokalaemia, congenital long QT

	<p>syndrome, family history of long QT syndrome or unexplained sudden death under 40 years of age or any concomitant medication known to prolong the QT interval</p> <ul style="list-style-type: none"> - History of myocardial infarction, unstable angina, stroke or transient ischemic attack within the last 6 months <p>6. Inadequate bone marrow reserve or organ function as demonstrated by any of the following laboratory values:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absolute neutrophile count $<1.5 \times 10^9/L$ - Platelet count $<100 \times 10^9/L$ - Haemoglobin $<90 \text{ g/L}$ - Alanine aminotransferase >2.5 times the upper limit of normal (ULN) - Aspartate aminotransferase >2.5 times ULN Total bilirubin >1.5 times ULN - Creatinine >1.5 times ULN concurrent with creatinine clearance $<50 \text{ ml/min}$ (measured or calculated by Cockcroft and Gault equation); confirmation of creatinine clearance is only required when creatinine is >1.5 times ULN - Corrected calcium $>ULN$ - Phosphate $>ULN$ <p>7. Refractory nausea and vomiting, chronic gastrointestinal diseases, inability to swallow the formulated product or previous significant bowel resection that would preclude adequate absorption of AZD4547</p> <p>8. History of hypersensitivity to active or inactive excipients of AZD4547 or drugs with a similar chemical structure or class to AZD4547</p> <p>9. Judgment by the investigator that the patient should not participate in the study if the patient is unlikely to comply with study procedures, restrictions and requirements</p> <p>10. Any of the following ophthalmological criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Current evidence or previous history of retinal pigmented epithelium detachment (RPED) - Previous laser treatment or intra-ocular injection for
--	---

	<p>treatment of macular degeneration</p> <ul style="list-style-type: none"> - Current evidence or previous history of dry or wet age-related macular degeneration - Current evidence or previous history of retinal vein occlusion (RVO) - Current evidence or previous history of retinal degenerative diseases (eg, hereditary) - Current evidence or previous history of any other clinically relevant chorioretinal defect <p>11. Contraindications to MRI</p>
Treatment being tested	<i>AZD4547 a selective anti FGFR1,2,3</i>
Benchmark treatment	AZD4547 will be administered orally at 80mg bd on a continuous schedule.
Other procedures added by the research	As part of the translational research and in order to assess drug penetration, a lumbar puncture will be performed in a subset of patients. AZD4547 concentrations in the CSF will also be measured in recurrent patients who are candidates for surgery.
Risks added by the research	Risk D
Practical procedure	Patients with IDH1 wild type glioma will be systematically screened for the presence of an FGFR3-TACC3/ FGFR1-TACC1 gene fusion on the initial tumor sample in each of the participating centers using RT-PCR analysis of tumor RNA, and FGFR3 expression by IHC. They will then be proposed to enter the trial at recurrence. AZD4547 will be administrated at 80mg bd (160 mg/d) until recurrence according to RANO criteria. Additional patients ie from non participating centres may be pre-screened through the wide use of FGFR3 IHC and positive cases will be further analysed by RT-PCR and the patient may be referred to one of the 11 participating centres.
Number of subjects chosen	12 patients with grade III-IV glioma at the first phase 26 patients with grade III-IV glioma at the second phase Patients with grade II gliomas will be also included but they will not be taken into account for efficacy calculation. We assume that grade II will represent 4 to 7 supplementary patients.
Number of centres	Approximately 11 centers (France, Italy, UK) International
Research period	- Inclusion period: 2 years - Participation: 13 months max 3 years and 1 month in total
Number of inclusions expected per centre	Approximately 0.2 patients

and per month	
Statistical analysis	Intermediate analysis PFS6months after 12 patients for futility
Funding source	AstraZeneca
Data Safety Monitoring Board anticipated	Yes

E.2 : ESSAI POLCA

Résumé : POLCA

Titre complet	Essai randomisé évaluant le report de la radiothérapie initiale chez des patients atteints de tumeurs oligodendrogiales 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-Salpêtrière, 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 oligodendrogiales anaplasiques avec codélétion 1p/19q
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • 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 codéléte
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • La confirmation histologique de la tumeur anaplasique par une relecture centralisée

Polca, résumé V1.2 du 13 avril 2015

	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur co-deleted for 1p and 19q • Age \geq 18 ans • Traité par PCV • Tumeur nouvellement diagnostiquée (délai \leq 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 \geq 60 • Les valeurs de laboratoire obtenues \leq 21 jours avant l'enregistrement suivantes: <ul style="list-style-type: none"> • Valeur absolue de polynucléaires neutrophiles \geq1500 /mm³ • Valeur absolue de plaquettes \geq 100 000/ mm³ • Hémoglobine $>$ 9.0 g/dL • Bilirubine totale \leq 1.5 x à la normale • SGOT (AST) \leq 3 x à la normale • Test de grossesse urinaire ou sanguin négatifs pour les femmes en âge de procréer \leq 7 jours avant l'inclusion. • signature du consentement éclairé.
	<ul style="list-style-type: none"> • 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

	<p>la technique IMRT.</p> <p>- Les cycles de PCV sont de 6 semaines</p> <p>Chimiothérapie PCV est donné par:</p> <p>Jour 1: CCNU 110 mg / m² par voie orale;</p> <p>Jours 8 et 29: Vincristine 1,4 mg / m² IV;</p> <p>Jours 8 à 21: Procarbazine 60 mg / m² par voie orale</p>
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	<p>Les tests neurocognitifs seront annuels et faits par un neuropsychologue certifié.</p> <p>L'examen clinique et l'IRM avec contraste :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tous les 3 mois pendant 2 ans, - puis tous les 6 mois jusqu'à la progression de la tumeur. <p>La réponse tumorale sera évaluée à l'aide des critères RANO.</p> <p>La qualité de vie sera testée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - tous les 3 mois pendant 2 ans, - puis tous les 6 mois jusqu'à la progression de la tumeur. <p>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.</p>
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 (<i>centres du réseau POLA</i>)
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	<p>Etude randomisée basée sur la méthodologie séquentielle de test triangulaire aléatoire.</p> <p>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.</p>
Source de financement	PHRC/INCA
Comité de Surveillance Indépendant prévu	OUI

E.3 : 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	<p>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 ».</p> <p>Le groupe « risque standard », qui constitue la population de l'étude, se définit par une chirurgie subtotalaire (résidu < 1,5 cm² sur les coupes axiales) ou totale, une absence d'extension névraquique (IRM pan névraquique et analyse du liquide céphalo-rachidien) et <i>a fortiori</i> 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.</p> <p>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).</p> <p>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</p>

OBJECTIF PRINCIPAL	Evaluation de la survie sans maladie à 1 an.
OBJECTIFS SECONDAIRES	<p>A un an dans le cadre de la recherche et au-delà dans le cadre du suivi de routine et hors recherche</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<p>La survie sans maladie, définie comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion et la date de 1^{ère} récurrence (locale, régionale ou métastatique) ou de 2nd cancer ou de décès (toutes causes), à 1 an. Les patients vivants sans récurrences ou second cancer seront censurés à la date de dernières nouvelles.</p>
CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	<p>A un an dans le cadre de la recherche et au-delà dans le cadre du suivi de routine et hors recherche</p> <p>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.</p> <p>La survie sans événements définie comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion et la date de 1^{ère} récurrence (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.</p> <p>Toxicité hématologique : analyse des toxicités de grade III/IV selon la classification CTCAE.</p> <p>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.</p>

	<p>Toxicité endocrinologique : analyse des paramètres mesurés.</p> <p>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.</p> <p>Retentissement social par analyse des données sociales recueillies.</p> <p>La survie sans maladie, définie comme l'intervalle de temps entre la date d'inclusion et la date de 1^{ère} récurrence (locale, régionale ou métastatique) ou de 2nd Cancer ou de décès (toutes causes), à 3 ans et à 4 ans. Les patients vivants sans récurrences ou second cancer seront censurés à la date de dernières nouvelles</p>
<p>METHODOLOGIE / SCHEMA DE L'ETUDE</p>	<p>Etude de phase II, non randomisée, en ouvert, multicentrique nationale.</p> <p>Les patients sont inclus au moment du diagnostic anatomopathologique de la maladie.</p> <p>Une relecture anatomopathologique et neuroradiologique ainsi qu'une recherche d'une amplification de MYC est effectuée.</p> <p>Tous les patients reçoivent la même chimiothérapie initiale.</p> <p>Cette chimiothérapie associe Carboplatine J1, formule de Calvert, AUC à 5 et Etoposide J1 à J3, 100 mg/m² avec deux cures administrée à 21 jours d'intervalle (C1 et C2).</p> <p>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.</p> <p>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)</p> <p>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.</p> <p>La chimiothérapie sera reprise 21 jours (+/-3j) après la fin de la radiothérapie.</p> <p>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</p>

	<p>administrées à 21 jours d'intervalle (C3 et C4).</p> <p>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.</p>
CRITERES D'INCLUSION DES SUJETS	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic anatomopathologique local de médulloblastome de l'adulte à risque standard : <ul style="list-style-type: none"> Exérèse subtotale ou totale (résidu tumoral sur coupes axiales < 1,5 cm²) 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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/mm³ ou Hémoglobine < 8g/dL ou polynucléaires neutrophiles < 1500/mm³) - 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	<p>Durée de la période d'inclusion : 3.5 ans</p> <p>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</p> <p>Durée totale de l'étude : 4.5 ans dans le cadre de la recherche</p>
ANALYSE STATISTIQUE	<p>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%.</p> <p>Population évaluable pour la tolérance : la population ITT ayant reçu au moins une dose des traitements.</p> <p>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.</p>
RETOMBES ATTENDUES	<p>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.</p>

E.4 : ESSAI SIOP EPENDYMOME II

INFORMATIONS GENERALES	
TITRE	Programme SIOP EPENDYMOME II : Programme clinique international pour le diagnostic et le traitement d'enfants, adolescents et jeunes adultes présentant un épendymome.
PHASE CLINIQUE	Phase II/III
INDICATION THERAPEUTIQUE	Ependymome
IDENTIFICATION DE L'ÉTUDE	N° EudraCT : 2013-002766-39 N° Promoteur : ET-13-002
PROMOTEUR	Centre Léon Bérard, Lyon. France
INVESTIGATEUR COORDONATEUR	Dr Didier Frappaz Centre Léon Bérard - Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique 1 place Joseph Renaut - 69673 Lyon Cedex - France ☎ : +33 (0)4 78 78 28 81 - 📠 : +33 (0)4 78 78 27 09 / didier.frappaz@lyon.unicancer.fr
CENTRE COORDONATEUR	Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du Centre Léon Bérard 28 rue Laennec – 690373 LYON cedex 08 ☎ : +33 (0)4 78 78 27 52 - 📠 : +33 (0)4 78 78 27 15
VERSION / DATE	Version N° 2.0 en date du 21 août 2014
NOMBRE DE CENTRES	En France, une trentaine de centres seront ouverts à l'inclusion (il est prévu qu' 1/6 des patients seront recrutés en France) Au niveau international : une quinzaine de pays européens sont impliqués (Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, France, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, République Tchèque, Royaume-Uni, Slovénie, Suède et Suisse)
CALENDRIER DE L'ÉTUDE	Début de l'étude : décembre 2014 Durée de la période de recrutement : 5 ans Durée du traitement : <ul style="list-style-type: none"> ▪ strate 1: 7 mois ▪ strate 2: 9 mois ▪ strate 3: 2 ans et 2 mois Durée du suivi : 5 ans après la fin du traitement. Durée totale de l'étude : <ul style="list-style-type: none"> ▪ strate 1: 10 ans et 7 mois ▪ strate 2: 10 ans et 9 mois ▪ strate 3: 12 ans et 2 mois L'analyse principale sera effectuée 3 ans (strate 1), 6 mois (strate 2) et 2,5 ans (strate 3) après l'inclusion du dernier patient. Evaluation à long terme pour tous les patients : La survie sans événement et la survie globale seront évaluées au minimum 5 ans après la fin du traitement. Au-delà de ces 5 années de suivi, tout examen réalisé dépendra de la pratique courante locale. Les données générées lors de ces examens de routine pourront toutefois être collectées. En fonction des résultats observés, une mise à jour des données de survie globale et de survie sans événement pourra être demandée par le comité de pilotage de l'étude au-delà de la durée de suivi indiquée.

	<p>Evaluation à long terme pour les enfants âgés de moins de 18 ans à la fin des 5 ans de suivi :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Une évaluation neuropsychologique et une évaluation de la qualité de survie des patients âgés de moins de 18 ans à la fin du suivi seront réalisées à leurs 18 ans. ▪ La morbidité endocrinienne sera elle aussi suivie jusqu'aux 18 ans des patients âgés de moins de 13 ans au moment du diagnostic. Pour les patients âgés de plus de 13 ans au moment du diagnostic, la dernière évaluation endocrinienne aura lieu 5 ans après diagnostic. Les résultats de ces évaluations endocriniennes seront collectés systématiquement. ▪ La survie sans événement et la survie globale seront suivies jusqu'aux 18 ans de ces patients. <p>Ainsi, si le dernier patient inclus est âgé de moins d'un an, des données pourront être récoltées pendant une période maximale de 23 ans.</p>
<p>OBJECTIFS DE L'ETUDE</p>	
<p>RATIONNEL ET BUT DE L'ETUDE</p>	<p>Les épendymomes sont parmi les tumeurs cérébrales malignes les plus fréquentes chez les enfants et adolescents. Toutefois, leur pronostic reste faible et leur traitement ardu, la moitié des cas étant diagnostiqués chez des enfants de moins de 5 ans.</p> <p>Ce programme de recherche vise donc à améliorer les résultats obtenus chez les enfants, adolescents et jeunes adultes atteints d'un épendymome en améliorant et harmonisant l'évaluation initiale de la maladie et sa prise en charge thérapeutique. Pour ce faire, il met en avant de nouvelles stratégies diagnostiques (revues centralisées d'anatomopathologie et d'imagerie) mais aussi thérapeutiques. Le but est de proposer in fine de nouvelles recommandations pour le traitement de ces patients.</p> <p>Les patients inclus dans ce programme de recherche seront stratifiés selon leur âge, la localisation de leur tumeur et les résultats de leur chirurgie. Chaque sous-groupe sera étudié dans le cadre d'une étude randomisée afin d'évaluer la stratégie thérapeutique proposée.</p> <p><u>Strate 1: Patients âgés de 12 mois et plus et sans tumeur résiduelle</u></p> <p>Chez les patients avec une résection complète de la tumeur après chirurgie et radiothérapie, la survie sans progression à 5 ans est de seulement 60%. La survie après rechute est généralement très faible et nécessite donc d'améliorer le contrôle de la tumeur afin de retarder toute rechute de la maladie. Compte tenu des données disponibles, le rôle d'une chimiothérapie de maintenance dans le contrôle tumoral est encore discuté chez les patients de plus de 12 mois avec résection totale de la tumeur après chirurgie et radiothérapie. Le but de cette strate est d'étudier l'impact clinique de 16 semaines de chimiothérapie de maintenance sur la survie sans progression chez ces patients. La chimiothérapie proposée associe VEC et CDDP. Il s'agit donc de molécules largement utilisées et connues actuellement pour fournir les meilleurs taux de réponse.</p> <p><u>Strate 2: Patients âgés de 12 mois et plus et présentant des résidus inopérables</u></p> <p>Cette strate vise à évaluer l'activité éventuelle du Méthotrexate à haute dose (HD-MTX) en comparant l'efficacité d'une chimiothérapie VEC seule avec celle d'une chimiothérapie VEC administrée en combinaison avec le HD-MTX chez les patients présentant des résidus tumoraux après chirurgie.</p> <p>Le but de cette strate est de générer des données cliniques aidant à juger de la pertinence de l'utilisation du HD-MTX dans le cadre de futurs essais de phase III. Un résultat négatif sera aussi utile qu'un résultat positif puisque cela permettra d'appuyer les décisions de réduire l'utilisation du HD-MTX dans la population infantile et de soutenir le développement de thérapies alternatives.</p> <p>Tous les patients recevront de la radiothérapie conformationnelle (cRT) à l'issue de leur chimiothérapie d'induction suivant la pratique courante. Pour les patients dont les</p>

	<p>résidus tumoraux persistent à l'issue de la chimiothérapie d'induction et de la CRT, une augmentation de la dose de radiation de 8 Gy (sur 2 séances supplémentaires) sera immédiatement appliquée sur ces résidus, dans l'espoir de garder le contrôle local de la tumeur et de prolonger la survie globale du patient tout en maintenant sa qualité de vie. La sécurité et la tolérance relatives à cette augmentation de dose seront également évaluées.</p> <p><u>Strate 3: Patients âgés de moins de 12 mois ou non éligibles à la radiothérapie de par l'âge du patient au moment du diagnostic, la localisation de la tumeur, la décision des parents ou du clinicien et selon les critères nationaux du pays concerné.</u></p> <p>Cette strate cherche à évaluer le bénéfice d'une chimiothérapie post chirurgicale administrée seule ou en combinaison avec du valproate. Le but est de minimiser le risque de développer une résistance au traitement tout en optimisant l'intensité des traitements chez les enfants de moins de 12 mois ou non éligibles à la radiothérapie. Les données collectées apporteront de précieuses informations quant à la pertinence de l'utilisation du valproate dans le cadre d'essais internationaux.</p>
<p>OBJECTIF / CRITERE PRINCIPAL</p>	<p><u>Programme Global:</u></p> <p>Déterminer dans quelle mesure l'évaluation de la maladie résiduelle et le taux de résection complète peuvent être améliorés par des revues centralisées systématiques post chirurgicales des images IRM et des données d'anatomo-pathologie (en comparaison avec des contrôles historiques).</p> <p>↳ Taux de résection complète (analyse descriptive)</p> <p><u>Strate 1:</u></p> <p>Tester l'hypothèse d'une amélioration de la survie sans événement des patients recevant 16 semaines de chimiothérapie (VEC-CDDP) après résection chirurgicale et radiothérapie conformationnelle comparée aux patients recevant une radiothérapie conformationnelle seule après chirurgie.</p> <p>↳ Survie sans progression (SSP)</p> <p><u>Strate 2:</u></p> <p>Comparer l'activité de deux chimiothérapies post chirurgicales VEC ou VEC+HD-MTX chez les patients présentant des résidus tumoraux après opération.</p> <p>↳ Taux de réponse objective (TRO)</p> <p><u>Strate 3:</u></p> <p>Evaluer la survie sans progression des patients non éligibles à la radiothérapie et recevant du valproate comme inhibiteur d'histone d'acetylase en plus de leur chimiothérapie standard en comparaison des patients ne recevant que la chimiothérapie standard.</p> <p>↳ Survie sans progression (SSP)</p>

Programme global:

- Etudier les taux d'une chirurgie de seconde intention en comparaison des contrôles historiques.

↳ Taux de chirurgie de seconde intention (analyse descriptive)

Strate 1:

- Etudier dans quelle mesure la survie globale est améliorée chez les patients recevant 16 semaines de chimiothérapie (VEC-CDDP) après résection chirurgicale et radiothérapie en comparaison aux patients ayant eu une résection chirurgicale et uniquement une radiothérapie.
- Comparer la morbidité neuroendocrinienne de chaque bras de traitement.
- Evaluer la morbidité neuropsychologique de chaque bras de traitement
- Evaluer la qualité de survie dans chaque bras de traitement.
- Déterminer le profil de sécurité et de tolérance de 16 semaines de chimiothérapie de maintenance (VEC-CDDP) après résection chirurgicale et radiothérapie en comparaison aux patients ayant eu une résection chirurgicale et uniquement une radiothérapie.

Strate 2:

- Déterminer le profil de sécurité et de tolérance des patients recevant de la chimiothérapie VEC +HD-MTX comparé à celui des patients recevant la chimiothérapie VEC seule après résection chirurgicale partielle.
- Déterminer dans quelle mesure la survie globale est améliorée chez les patients recevant la chimiothérapie VEC +HD-MTX comparée à celle des patients recevant la chimiothérapie VEC seule après résection chirurgicale partielle.
- Evaluer dans quelle mesure la survie sans progression est améliorée chez les patients recevant la chimiothérapie VEC +HD-MTX comparée à celle observée chez les patients recevant la chimiothérapie VEC seule après résection chirurgicale partielle.
- Comparer la morbidité neuroendocrinienne de chaque bras de traitement.
- Evaluer la morbidité neuropsychologique de chaque bras de traitement
- Evaluer la qualité de survie dans chaque bras de traitement.
- Déterminer la sécurité et la tolérance d'une augmentation de la dose de radiation de 8 Gy chez les patients présentant des résidus tumoraux malgré la chimiothérapie de première ligne et la radiothérapie conformationnelle de 59,4 Gy.
- Suivi de la toxicité dans le sous-groupe de patients recevant une augmentation de dose de radiation après la radiothérapie conformationnelle
- Survie sans événement des patients recevant une augmentation de radiation après la radiothérapie conformationnelle

Strate 3:

- Evaluer dans quelle mesure la survie globale est améliorée chez les patients recevant du valproate en plus de la chimiothérapie de première ligne en comparaison aux patients recevant de la chimiothérapie de première ligne seule.
- Evaluer dans quelle mesure la survie sans radiothérapie est améliorée chez les patients

	<p>recevant du valproate en plus de la chimiothérapie de première ligne en comparaison aux patients recevant de la chimiothérapie de première ligne seule.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparer la morbidité neuroendocrinienne de chaque bras de traitement. • Evaluer la morbidité neuropsychologique de chaque bras de traitement. • Evaluer la qualité de survie dans chaque bras de traitement. • Etudier le profil de sécurité et de tolérance du valproate lorsqu'il est ajouté à la chimiothérapie de première ligne des enfants ne pouvant pas recevoir de radiothérapie. <p>↳ Survie globale Qualité de survie Résultats neuropsychologiques Résultats neuroendocriniens (effets à long terme) Sécurité à court et long termes : évènements indésirables (CTCA v4.03) SSP (strate 2 uniquement) Survie sans radiothérapie (strate 3 uniquement)</p> <p>Objectifs secondaires exploratoires (strate 3) : Etudes PK/PD</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modélisation pharmacocinétique et mise en relation avec les caractéristiques des patients et leurs données cliniques. • Etudier les facteurs clés induits par l'administration de Valproate • Définition des concentrations optimales de Valproate • Identification des bio marqueurs prédictifs de l'activité et de la réponse au valproate • Optionnel : Modélisation pharmacodynamique du valproate tout au long des variations du taux acétylation des histones H3 et H4 (corrélées aux concentrations de valproate et aux réponses cliniques observées).
METHODOLOGIE	
DESIGN	<p>SIOP Ependymoma II est un essai multicentrique international destiné aux patients présentant un épendymome nouvellement diagnostiqué de grade I, II ou III selon la classification proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il s'agit d'un programme exhaustif visant à améliorer la justesse du diagnostic initial et d'explorer en conséquence différentes stratégies thérapeutiques chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte de moins de 22 ans.</p> <p>Ce programme comprend une revue centralisée de l'imagerie pré et post chirurgicale afin d'évaluer la qualité de la résection. Une revue centralisée des données d'anatomo-pathologie sera également réalisée pour confirmer le diagnostic histologique du patient.</p> <p>Après chirurgie et revues centralisées d'imagerie et anatomo-pathologie, une seconde opération pourra être proposée aux patients, si envisageable. Les patients seront inclus dans l'une des trois strates interventionnelles de l'étude en fonction des résultats obtenus à l'issue de la chirurgie initiale (présence ou non de résidus tumoraux), de l'âge du patient ainsi que de son éligibilité à la radiothérapie.</p> <p>Ces trois strates correspondent à trois stratégies thérapeutiques différentes proposées en fonction du statut clinique du patient :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La strate 1 est conçue sur le modèle d'une étude clinique de phase III randomisée chez des patients de plus de 12 mois et de moins de 22 ans au moment du diagnostic et ayant eu une résection complète de la tumeur, sans résidu tumoral visible (confirmé par la revue centralisée des images générées par l'IRM). Ces

	<p>patients seront randomisés pour recevoir ou non 16 semaines de chimiothérapie de maintenance VEC-CDDP après la radiothérapie conformationnelle standard. Les patients ne recevant pas de chimiothérapie de maintenance seront suivis selon les recommandations habituelles du pays concerné et resteront sous observation dans le cadre de cette étude.</p> <p>2. la strate 2 est conçue sur le modèle d'une étude clinique de phase II randomisée chez des patients âgés de plus de 12 mois et de moins de 22 ans au moment du diagnostic et présentant des résidus tumoraux mesurables non opérables. Ces patients seront randomisés en deux bras de traitement de chimiothérapie, VEC seule ou VEC + Méthotrexate haute dose (VEC+HD-MTX). A la fin de cette chimiothérapie de première ligne, la réponse au traitement sera évaluée (par IRM) et une seconde chirurgie sera proposée si elle est réalisable.</p> <p>Si une seconde opération est impossible, les patients recevront une radiothérapie conformationnelle standard immédiatement suivie d'une augmentation de radiation de 8 Gy au cours de deux séances supplémentaires. Les patients sans trace visible de résidu après chimiothérapie et/ou non éligibles à une seconde opération ne seront pas éligibles à une augmentation de la radiation après la radiothérapie conformationnelle standard. Tous les patients dont la maladie n'aura pas progressée au cours du traitement de chimiothérapie de première ligne recevront 16 semaines de chimiothérapie de maintenance VEC-CDDP à la suite de leur radiothérapie.</p> <p>3. La strate 3 est conçue sur le modèle d'une étude clinique de phase III randomisée chez des enfants de moins de 12 mois ou non éligibles à un traitement par radiothérapie (selon les critères nationaux du pays concerné). Ces patients seront randomisés pour recevoir une chimiothérapie intensive alternant des traitements myelo-suppressifs et non myelo-suppressifs à deux semaines d'intervalles avec ou sans ajout de valproate utilisé ici comme agent anti-cancéreux de par son activité d'inhibiteur des histones acétylase.</p> <p>Registre : Les patients ne remplissant pas les critères d'inclusion de l'une des trois strates interventionnelles décrites ci-dessus pourront participer à une étude observationnelle à partir de laquelle une analyse purement descriptive des données de suivi des patients collectées sera réalisée.</p>
<p>NOMBRE DE PATIENTS / CALCUL TAILLE D'ECHANTILLON</p>	<p>Un minimum de 480 patients sera recruté dans le programme SIOP ependymoma II sur la base des considérations statistiques suivantes :</p> <p><u>Strate 1 - Patients âgés de 12 mois et plus et sans tumeur résiduelle (Phase III) .</u></p> <p>Le critère principal de l'étude est la survie sans progression (SSP). L'étude a été calibrée pour détecter une amélioration du taux de SSP à 5 ans de 15% avec le traitement expérimental (chimiothérapie), soit un taux de 75% dans le bras expérimental vs 60% dans le bras observation. Sous les hypothèses :</p> <ul style="list-style-type: none"> • durée de recrutement de 5 ans, • 2 analyses intermédiaires pour inefficacité, <p>il est nécessaire de randomiser 160 patients par bras (pour un total de 109 évènements), avec une puissance de 85% et un risque alpha bilatéral de 5%.</p>

	<p><u>Strate 2 - Patients âgés de 12 mois et plus et présentant des résidus inopérables (phase II)</u></p> <p>Le critère principal de cette étude de phase II randomisée, basée sur un design de Jung, est le taux de réponse objective (RO). La taille de l'échantillon étant limitée par la rareté de la pathologie, il est estimé qu'en considérant une durée de recrutement de 5 ans, 60 patients pourront être randomisés au total (30 par bras). Sous les hypothèses d'un vrai taux de réponse objective de 30% dans le bras contrôle et de 45% dans le bras méthotrexate et en randomisant 30 patients par bras, le design proposé permettra de sélectionner à bon escient le méthotrexate comme cliniquement intéressant pour des évaluations ultérieures dans l'indication avec une puissance de 79% ; le risque de sélectionner à l'inverse le méthotrexate à tort (alpha) sera de 34%.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au total, 60 patients éligibles seront randomisés • Randomisation 1:1 en deux bras de traitements (soit 30 patients par bras) • durée de recrutement de 5 ans, <p><u>Strate 3 - Patients âgés de moins de 12 mois ou non éligibles à la radiothérapie de par l'âge du patient au moment du diagnostic, la localisation de la tumeur, la décision des parents ou du clinicien et selon les critères nationaux du pays concerné (phase II)</u></p> <p>Le critère principal de l'étude est la survie sans progressions (SSP). La taille de l'échantillon étant limitée dans cette strate, il est estimé qu'en considérant une durée de recrutement de 5 ans, 100 patients pourront être randomisés au total (50 par bras). Avec cette taille d'échantillon et sous les hypothèses d'une durée de recrutement de 5 ans et d'une durée totale d'étude de 7,5 ans (2,5 ans de suivi pour le dernier patient inclus), l'étude aura une puissance de 80% pour détecter une amélioration du taux de SSP à 5 ans de 15% avec le valproate, soit un taux de 60% dans le bras expérimental vs 45% dans le bras contrôle, en fixant un risque alpha unilatéral de 25%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Au minimum 100 patients éligibles seront randomisés. • Randomisation 1:1 en deux bras de traitement (soit 50 patients par bras) • durée de recrutement de 5 ans
<p>PLAN EXPERIMENTAL ET SCHEMA DE L'ETUDE</p>	<p>Ce programme comprend une étape de sélection (screening des patients) et une deuxième étape où les patients présélectionnés et éligibles se verront proposer de participer à l'une des trois études interventionnelles du programme correspondant à trois stratégies thérapeutiques adaptées aux résultats de la chirurgie initiale, au grade de la tumeur, au stade de la maladie, à l'âge du patient et aux recommandations locales du pays concerné.</p> <p>Au cours de la phase de sélection, chaque cas sera revu avec attention au niveau national par une équipe multidisciplinaire de spécialistes en cancérologie. Cette revue comprend l'analyse du compte rendu chirurgical, d'imagerie et d'anatomo-pathologie. Elle a pour but de confirmer le diagnostic des patients, le grade et le stade de la maladie en fonction desquels les patients potentiellement éligibles pourront intégrer l'une des strates suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strate 1 : les patients âgés de 12 mois et plus au moment du diagnostic et présentant une tumeur résiduelle mesurable pourront participer une étude randomisée de phase III mettant en jeu une chimiothérapie de maintenance type VEC-cisplatine pendant 16 semaines après leur radiothérapie.

	<ul style="list-style-type: none"> • Strate 2 : les patients âgés de 12 mois et plus au moment du diagnostic et présentant une tumeur résiduelle mesurable pourront participer à une étude randomisée de phase II mettant en jeu une chimiothérapie de première ligne et une éventuelle augmentation de la dose de radiothérapie conformationnelle en fonction des résultats obtenus à l'issue de la chimiothérapie et de la cRT. • Strate 3 : les enfants de moins de 12 mois, ou ceux ne pouvant recevoir une radiothérapie de par l'âge du patient au moment du diagnostic, la localisation de la tumeur, la décision des parents ou du clinicien et conformément aux recommandations locales, pourront participer à une étude randomisée de phase II mettant en jeu une chimiothérapie seule associée ou non à du valproate comme inhibiteur d'histone deacetylase. <p>Registre : Les patients non éligibles à l'une de ces études ou ne souhaitant pas y participer pourront être suivis dans le cadre d'une étude observationnelle faisant également partie de ce programme.</p> <p><i>Cf. Schémas de l'étude joints à ce synopsis</i></p>
POPULATION DE L'ETUDE	
CRITERES D'INCLUSION	<p>Critères d'inclusion au programme global :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Résidant au sein de l'un des pays participant à l'étude • Agé de moins de 22 ans au moment du diagnostic • Nouvellement diagnostiqué avec un épendymome intracrânien ou spinal (quel que soit le grade mesuré selon la classification définie par l'OMS) incluant les variants : cellulaire, papillaire, myxopapillaire, à cellules claires, les épendymomes tancityque ou anaplasique • Patient acceptant de faire don au centre national de référence d'anatomo-pathologie d'un bloc de tissus tumoraux fixés au formol et inclus dans la paraffine (au minimum 20 sections de 5 µm sur lames chargées avec suffisamment de matériel interprétable et au moins dix curls de 10 µm en tube Eppendorf) • Consentement écrit du patient et/ou de ses parents ou tuteurs légaux pour la participation à l'étude proposée et acceptant de se conformer aux procédures du protocole ainsi qu'à la collection et aux transferts des données cliniques les concernant. • Consentement écrit du patient et/ou de ses parents ou tuteurs légaux pour la collection et le transfert des échantillons biologiques nécessaires à la confirmation de son diagnostic et à son suivi clinique • Affilié à un régime de sécurité social lorsque cela est requis dans le pays concerné ou bénéficiaire d'un tel régime. <p>Critères d'inclusion aux études ancillaires biologiques BIOMECA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consentement écrit du patient et/ou de ses parents ou tuteurs légaux pour la collection et le transfert des échantillons biologiques nécessaires à l'analyse des biomarqueurs de l'épendymome dans le cadre du projet ancillaire BIOMECA <p><i>Note : la collection et le transfert d'échantillons de tissus frais congelé, de liquide céphalo rachidien, de sang, destinés aux études ancillaires biologiques BIOMECA sont optionnels et ne conditionnent pas l'inclusion du patient dans le programme SIOP Ependymome II.</i></p>

	<p>Critères d'inclusion aux études interventionnelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agé de moins de 22 ans au moment du diagnostic • Nouvellement diagnostiqué avec un épendymome de grade II et III selon la classification de l'OMS incluant les variants : cellulaire, papillaire, à cellules claires, les épendymomes tancityque ou anaplasique • Femme en âge de procréer non enceinte ou allaitante (test de grossesse négatif à l'entrée dans l'étude). • Hommes ou femmes en âge de procréer et acceptant l'utilisation d'un moyen de contraception efficace tel que défini dans la section 4.1.2.4 du protocole (Définition of highly effective methods of contraception) pendant toute la durée du traitement et 6 mois après la fin de celui-ci. • Patient et/ou leurs parents ou tuteurs légaux acceptant de respecter le calendrier des visites, le plan de traitement, les analyses de laboratoires et les procédures de l'étude. • Pas de radiothérapie antérieure • Pas de chimiothérapie antérieure (sauf stéroïdes pour strates II et 3) • Pas de maladie coexistente non liée au moment de l'entrée dans l'étude • Pas de signe d'infection • Fonction médullaire satisfaisante (cf. protocole) • Fonction hépatique satisfaisante (cf. protocole) • Fonction rénale satisfaisante (cf. protocole) • Pas de contre-indication à la radiothérapie et la chimiothérapie <p>Strate 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agé de 12 mois et plus au moment du diagnostic • Pas de résidus tumoraux mesurable d'après la revue centralisée neuroradiologique de l'étude (cf. protocole) • Absence de métastases d'après l'IRM spinal et l'analyse du LCR lors du staging. <p>Strate 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agé de 12 mois et plus au moment de l'entrée dans l'étude • Présence de résidus mesurables et non opérables d'emblée d'après la revue centralisée neuroradiologique de l'étude. (cf. protocole) • Absence de métastases d'après l'IRM spinal et l'analyse du LCR lors du staging <p>Strate 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfant de moins de 12 mois au moment de l'entrée dans l'étude ou non éligible à la radiothérapie de par l'âge du patient au moment du diagnostic, la localisation de la tumeur, la décision des parents ou du clinicien et selon les critères nationaux
<p>Critères de non inclusion</p>	<p>Critères de non inclusion au programme global :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumeur autre qu'un épendymome • Diagnostic initial antérieur à la date d'ouverture de l'étude SIOE Ependymome II • Age \geq 22 ans • Patients présentant une épendymome de type Subépendymome ou épendymoblastome

Critères de non inclusion aux études interventionnelles:

- Tumeur d'une tout autre nature qu'un épendymome intracrânien
- Date du diagnostic initial antérieure à la date d'ouverture de l'étude SIOPEpendymome II
- Ependymome de grade I incluant les variants de types myxopapillaires et subépendymomes
- Tumeur primaire située au niveau de la moelle épinière
- Participant à un autre essai médicamenteux pour le traitement de l'épendymome
- Agé ≥ 22 ans au moment de l'inclusion
- Contre-indication à l'administration de l'un des IMP proposés (voir RCP en annexe 4 du protocole – ces RCPs sont celles sélectionnées pour l'évaluation de sécurité, soit celles du Royaume-Uni)
- Sous quelque autre traitement pouvant concurrencer l'activité anti-tumorale des traitements à l'étude
- Intolérance à la chimiothérapie
- Intolérance à l'hydratation par voie intraveineuse
- Mucosites, ulcère gastro-duodéal, maladie inflammatoire de l'intestin, ascite, ou épanchement pleural

Strates 1 et 2 :

- Enceinte ou allaitante
- Non éligibles à la radiothérapie
- Présentant toute autre condition médicale ou psychiatrique aiguë ou chronique sévère ou anomalie biologique pouvant augmenter le risque associé à sa participation à l'étude, à l'administration des traitements à l'étude, ou pouvant interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude selon l'opinion de l'investigateur
- Imagerie reste RX malgré tout effort pour clarifier la conclusion IRM (voir protocole section 8.2.4 Définitions de tumeur résiduelle)

Strate 3:

- Atteinte rénale et /ou hépatique sévère et pré-existante,
- Antécédents familiaux d'épilepsie sévère
- Présence de maladie mitochondriale non diagnostiquée auparavant et détectée lors du dépistage réalisé dans le cadre de l'essai
- Taux d'ammonium sanguin $\geq 1,5$ fois la limite supérieure du taux normal
- Taux de lactate sanguin $\geq 1,5$ fois la limite supérieure du taux normal
- Présentant toute autre condition médicale aiguë ou chronique sévère ou anomalie biologique pouvant augmenter le risque associé à sa participation à l'étude, à l'administration des traitements à l'étude, ou pouvant interférer avec l'interprétation des résultats de l'étude selon l'opinion de l'investigateur

TRAITEMENT(S) DE L'ETUDE		
TRAITEMENT(S) A L'ETUDE	<i>Strate 1 : VEC –CDDP versus Observation</i>	
	VEC+CDDP course	
	Semaine 1 Jours 1 - 3	J1: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J1-J3: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J1: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.
	Semaine 4 Jour 22	CISPLATIN (CDDP): 80 mg/m ² pendant 4 heures. VINCRISTINE (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v.
	Semaine 6 Jours 36 - 38	J36: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J36-J38: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J36: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.
	Semaine 9 Jour 57	CISPLATIN (CDDP) 80 mg/ m ² pendant 4 heures. VINCRISTINE (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v.
	Semaine 11 Jours 71 - 73	J71: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J71-J73 Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J71 Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion), pendant 60 minutes.
	Semaine 14 Jour 92	CISPLATIN (CDDP) 80 mg/ m ² pendant 4 heures. VINCRISTINE (VCR): 1.5 mg/ m ² (dose maximale 2 mg) i.v.
	Semaine 16 Jours 106 - 108	J106: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J106-D108 Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J106 Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.

Strate 2 :

VEC	
Semaine 1 Jour 1	J1: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J1-J3: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J1: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 4 Jour 22	J22: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. bolus J22-J24: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J22: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 7 Jour 43	J43: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. bolus J43-J45: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J43: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.

VEC+HD-MTX	
Semaine 1 Jour 1	J1: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J1-J3 Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J1 Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 3 Jour 15	Administration du methotrexate à 8000mg/m ² en perfusion i.v pendant 24 heures 10 % de la dose doit être administrée au cours de la première heure et 90 % restant doivent être administrés pendant les 23 heures suivantes. La perfusion doit être arrêtée au bout de 24 heures même si incomplète
Semaine 4 Jour 22	J22: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J22-J24: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J22: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 6 Jour 36	Administration du methotrexate à 8000mg/m ² en perfusion i.v pendant 24 heures. 10 % de la dose doit être administrée au cours de la première heure et 90 % restant doivent être administrés pendant les 23 heures suivantes. La perfusion doit être arrêtée au bout de 24 heures même si incomplète
Semaine 7 Jour 43	J43: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (dose maximale 2 mg) i.v. J43-J45: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² perfusion 60 minutes. J43: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m ² /perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 9 Jour 57	Administration du methotrexate à 8000mg/m ² en perfusion i.v pendant 24 heures. 10 % de la dose doit être administrée au cours de la première heure et 90 % restant doivent être administrés pendant les 23 heures suivantes. La perfusion doit être arrêtée au bout de 24 heures même si incomplète

Strate 3 :

CYCLE N°	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine et Carboplatine	J1	J57	J113	J169	J225	J281	J337
Vincristine et Methotrexate	J15	J71	J127	J183	J239	J295	J351
Vincristine et Cyclophosphamide	J29	J85	J141	J197	J253	J309	J365
Cisplatine 2 jours de perfusion en continu	J43-4	J99-100	J154-5	J211-2	J267-8	J323-4	J379-80
Valproate (pour le bras expérimental uniquement)	Dose initiale: 30 mg/kg/jour en deux doses équivalentes (15mg/Kg) pendant 2 semaines Augmentation hebdomadaire de la dose de 40->50->60 mg /kg/jour en 2 doses équivalentes						
Evaluation Tumorale		**		**		**	

Dose (**)	Enfant de plus de 1 an Ou > 10 kg	Enfants âgés de 6 à 12 mois Ou ≤ 10 kg	Enfant de moins de 6 mois
Vincristine	1.5 mg/m ² x 1	1.125 mg/m ² x 1	0.75 mg/m ² x 1
Carboplatine	550 mg/m ² x 1	412.5 mg/m ² x 1	275 mg/m ² x 1
Vincristine (Dose max. : 2mg)	1.5 mg/m ² x 1	1.125 mg/m ² x 1	0.75 mg/m ² x 1
Methotrexate	8000 mg/m ² x 1	6000 mg/m ² x 1	4000 mg/m ² x 1
Acide folinique	[Voir recommandations du protocole. Pas de réduction de dose]		
Vincristine	1.5 mg/m ² x 1	1.125 mg/m ² x 1	0.75 mg/m ² x 1
Cyclophosphamide	1500 mg/m ² x 1	1125 mg/m ² x 1	750 mg/m ² x 1
Mesna	[Voir recommandations du protocole]		

(**) pour les patients inclus dans la strate III :

- les patients âgés de 12 mois et plus recevront la dose complète de chimiothérapie calculée à partir de la surface corporelle.
- Les patients âgés de 6 à 11 mois recevront 75% de dose de chimiothérapie calculée à partir de la surface corporelle.
- Les patients de moins de 6 mois recevront 50% de dose de chimiothérapie calculée à partir de la surface corporelle.

INTERVENTION(S) DE L'ETUDE ET SUIVI
SUIVI CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Cf. *Tableau des évaluations joint à ce synopsis*

COMITES DE L'ETUDE
Comité de surveillance

Un comité indépendant de surveillance des données et de sécurité sera mis en place avant le début de l'essai. Le comité sera constitué par le promoteur et sera composé de méthodologies, de statisticiens et d'experts internationaux en oncologie, en radiothérapie en neurochirurgie. Ce comité passera en revue chaque événement susceptible de modifier la balance bénéfique/risque. Une première réunion est prévue avant le début des inclusions. Des réunions supplémentaires pourront être organisées à tout moment en cas d'évènements indésirables graves ou à la demande de l'un des membres du comité.

	<p>Comité de pilotage</p> <p>Le comité de pilotage sera composé de représentants du promoteur (chef de projet et statisticien), du chef investigateur du programme et des représentants des investigateurs principaux, chercheurs impliqués dans l'étude. Des réunions par téléconférence seront programmées au moment opportun dès le début de l'essai. Des réunions supplémentaires peuvent être organisées à tout moment à la demande de tous les membres.</p> <p>Sur demande, il évaluera :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les amendements potentiels • le plan d'analyse statistique • Les résultats des analyses de sécurité intermédiaires • la poursuite de l'étude et la possibilité de recruter des patients supplémentaires (augmentation de la taille de l'échantillon) dans le cas d'un grand nombre de patients non évaluable avant l'évaluation du critère d'évaluation primaire. <p>Le comité de pilotage est également habilité à proposer l'ouverture ou non de centres supplémentaires.</p> <p>Il sera régulièrement informé de la courbe d'inclusion dans différentes strates et de tous problèmes de l'inclusion et de tous les problèmes inhérents à la conduite des différentes strates.</p> <p>Régulièrement, le Comité de pilotage examinera les données de sécurité : tous les événements indésirables de grades ≥ 3 événements et les événements critiques seront revus</p> <p>Sur la base des résultats observés, une mise à jour rétrospective des données OS et PFS peut être demandé par le comité de pilotage de la durée de l'étude et au-delà.</p> <p>Comité de relecture</p> <p>Le comité de relecture centralisée, composé de radiologues indépendants, passera en revue chaque évaluation tumorale radiologique de l'inclusion du patient jusqu'à la fin du traitement tel que défini dans le programme des évaluations de chaque strates.</p>
<p>ETUDES ANCILLAIRES</p>	<p><u>Etude Biologique</u></p> <p>Cette partie du programme sera organisée par le consortium BIOMECA "Biomarkers of Ependymomas in Children and Adolescents (BIOMECA)" à travers une collaboration dont le but est d'identifier les bio marqueurs informatifs et pronostics pour l'évaluation de la maladie et la prédiction de la réponse au traitement. Cette initiative hautement prioritaire est un élément essentiel du programme global SIOP Ependymoma II pour l'amélioration des traitements de l'épendymome.</p> <p><u>Objectifs exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tester l'hypothèse que certains événements moléculaires clés sont prédictifs de l'expression clinique des épendymomes, • Evaluer prospectivement les gènes 1q, Tenascin C, NELL2, LAMA 2, RELA-fusion et les sous-groupes moléculaires (par méthylation) comme bio marqueurs pronostiques et prédictifs de l'épendymome. • Valider les biomarqueurs connus de l'Ependymome, • Identifier et évaluer de nouveaux marqueurs du comportement clinique et biologique de l'épendymome (localisation, chimiorésistance, invasion, métastases), • Fournir un nouveau schéma de gradation des épendymomes basé sur des critères immunohistochimique et/ou des critères biologiques potentiellement utilisables lors

- du diagnostic initial des épendymomes,
- Valider et comparer des techniques d'identification et d'évaluation des biomarqueurs en vue de futures stratifications de patients,
 - Sélectionner les biomarqueurs les plus pertinents comme facteurs pronostiques signatures des épendymomes.

CONSIDERATIONS STATISTIQUES

Programme global

Le taux de résection complète et le taux de recours à une chirurgie de seconde intention seront analysés à l'aide de statistiques descriptives.

Une mise à jour des données de survie globale et de survie sans progression pourra être réalisée sur demande du comité de pilotage après la fin de l'étude.

Strate 1

Stratification de la randomisation

La randomisation sera stratifiée sur les 3 critères suivants :

- Localisation (supra ou infratentorielle)
- Grade (classique ou anaplasique)
- Age (âgés de moins de 3 ans ou plus de 3 ans au moment du diagnostic)

Analyse du critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal sera réalisée en ITT. La survie sans progression sera mesurée de la date de randomisation à la date d'évènement défini par la première progression documentée ou le décès quelle qu'en soit la cause. Les patients sans évènement au moment de la clôture du recueil des données seront censurés à la date de leur dernière évaluation tumorale. La SSP sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier et décrite dans chacun des 2 bras en termes de taux à 5 ans et intervalles de confiances associés. Un test du Log-Rank sera utilisé pour comparer la distribution de la SSP entre les 2 bras.

Analyses intermédiaires et recommandations d'arrêt

Deux analyses intermédiaires sont prévues au cours de l'étude, après observation de 37 évènements (au total) pour la 1^{ère} et après observation de 74 évènements pour la seconde. A chaque analyse, le comité de surveillance indépendant sera chargé d'examiner les données d'efficacité et de tolérance de l'étude, afin de vérifier tout au long de l'étude que le ratio bénéfice/risque reste favorable. Pour l'aider dans sa prise de décision, le comité de surveillance aura la possibilité de se référer à une règle d'arrêt de l'essai pour inefficacité, préétablie à titre purement indicatif. Cette règle est basée sur une méthodologie statistique utilisant une « fonction de dépense du risque beta » (beta spending function) (Lan et DeMets, 1983) qui permet de contrôler la « dépense » du risque de 2^{ème} espèce au cours des analyses successives de manière à obtenir en fin d'étude la puissance qui a initialement été définie (le risque de première espèce α n'étant par ailleurs pas affecté par la mise en place de cette règle d'arrêt pour inefficacité). La règle d'arrêt sera présentée plus en détails dans le protocole.

Strate 2

Analyse du critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal sera réalisée en ITT. Le taux de réponse objective sera présenté dans chacun des bras avec les intervalles de confiance bilatéraux à 95% associés, et également décrit en termes d'Odds ratio et intervalle de confiance associé. Le nombre de réponses objectives sera comptabilisé dans chacun des bras et la différence correspondante entre les bras (D) sera calculée. Sous l'hypothèse de 30 patients par bras, le design proposé recommandera d'identifier le méthotrexate comme cliniquement intéressant si $D \geq 2$ en faveur du bras méthotrexate, avec la puissance et le risque alpha mentionnés ci-dessus. Le protocole présentera plus en détails les caractéristiques opérationnelles du design, à savoir la puissance et le risque alpha en fonction du nombre de patients randomisés par bras et du seuil choisi pour D permettant de juger le méthotrexate comme cliniquement intéressant.

Analyses intermédiaires et recommandations d'arrêt

Un comité de surveillance indépendant sera chargé d'examiner les données d'activité et de tolérance de l'étude annuellement. Aucune règle d'arrêt formelle n'a été mise en place. Toutefois, le comité pourra être guidé dans sa prise de décision par des critères statistiques indicatifs (détail dans le protocole) pour juger de l'efficacité du méthotrexate et de la tolérance de la radiothérapie par boost.

Strate 3

Analyse du critère de jugement principal

L'analyse du critère de jugement principal sera réalisée en ITT. La survie sans progression sera mesurée de la date de randomisation à la date d'évènement défini par la première progression documentée ou le décès quelle qu'en soit la cause. Les patients sans évènement au moment de la clôture du recueil des données seront censurés à la date de leur dernière évaluation tumorale. La SSR sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier et décrite dans chacun des 2 bras en termes de taux à 5 ans et intervalles de confiances associés. Un test du Log-Rank sera utilisé pour comparer la distribution de la SSR entre les 2 bras, à un seuil alpha unilatéral de 25%.

Des méthodes bayésiennes seront également utilisées pour aider à l'interprétation de l'effet du traitement.

Analyses intermédiaires et recommandations d'arrêt

Un comité de surveillance indépendant sera chargé d'examiner les données d'activité et de tolérance de l'étude annuellement. Aucune règle d'arrêt formelle n'a été mise en place, cependant le comité pourra être guidé dans sa prise de décision par des critères statistiques indicatifs pour juger de l'activité de l'addition du valproate à la chimiothérapie.

E.5 : Essai PNET 5 MB



SYNOPSIS – PROTOCOLE N° IC 2012-07

Titre du projet : Etude internationale concernant les enfants de plus de 5 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de faible risque (PNET 5 MB- LR) ou de risque moyen (PNET 5 MB-SR).

PNET 5 MB

L'étude PNET 5 MB concerne les enfants atteints de médulloblastome de risque standard (catégorie de patients définie selon les critères de risque classiquement utilisés internationalement jusqu'à présent, y compris lors de la dernière étude européenne de la SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) HIT-SIOP PNET 4). L'utilisation des facteurs de risque biologique permet aujourd'hui d'adapter l'intensité du traitement et le type d'essai clinique proposé : l'activation de la voie WNT, (reflétée par l'étude du statut de la β -caténine dans les cellules tumorales) et l'âge du patient (on ne tient compte de la voie d'activation que chez les enfants de moins de 16 ans), seront les critères distinguant les patients inclus dans l'étude PNET 5 MB-LR de ceux inclus dans l'étude PNET 5 MB-SR. Les évaluations diagnostiques initiales (imagerie, stadage, histologie et biologie tumorale) sont identiques dans les deux études.

Synopsis – PNET MB – LR

NOM DE L'ETUDE	PNET 5 – Médulloblastome (PNET 5 MB–LR)
TITRE	Etude internationale concernant les enfants de plus de 5 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de faible risque.
PROMOTEUR	Allemagne : université de Hambourg
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Pour l'Europe : François DOZ
TYPE D'ETUDE	Etude prospective internationale de phase II, concernant les patients âgés de 5 à 16 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de faible risque.
OBJECTIFS	<p><u>Objectif principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • confirmer que le taux de survie sans évènement (EFS) à 3 ans chez les enfants et adolescents atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de faible risque reste supérieur à 80% après traitement par une irradiation crâniospinale à la dose réduite de 18 Gy, avec surimpression locale, sans chimiothérapie concomitante, suivie d'une chimiothérapie d'entretien d'intensité réduite. <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • évaluer le taux de survie globale (OS) et le pattern de rechute dans ce groupe de patients • étudier les effets tardifs de cette approche thérapeutique, en se focalisant sur l'état de santé (HUI) (« Health Utilities Index ») et la qualité de la survie, incluant des évaluations simplifiées et standardisées sur le plan neuropsychologique, endocrinien et de l'audition • dans l'étude biologique, évaluer de façon prospective un panel d'anomalies tumorales dans les domaines des voies de signalisation et de marqueurs moléculaires anormaux, en utilisant des outils immuno-histochimiques (IHC), des analyses d'expression d'ARN, des analyses d'ADN et en cherchant à savoir si ces marqueurs biologiques sont corrélés avec l'évolution de la maladie dans ce groupe de patients.
NOMBRE DE PATIENTS	Le taux d'inclusion annuel attendu en Europe est de 10 à 12 patients. Avec une durée d'inclusion de 6 ans, 60 patients pourront être inclus dans cette

<p>POPULATION DE L'ÉTUDE</p>	<p>étude.</p> <p><u>Critères d'inclusion :</u></p> <p>a) Age au diagnostic supérieur à 5 ans et inférieur à 16 ans. On considère que la date de chirurgie d'exérèse correspond à la date du diagnostic</p> <p>b) Médulloblastome histologiquement prouvé, y compris les variants suivants, selon la classification OMS (2007) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • médulloblastome classique, • médulloblastome nodulaire / desmoplasique <p>c) Pas d'amplification de CMYC ou NMYC</p> <p>d) Médulloblastome de risque standard défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • exérèse totale ou subtotale avec une surface de résidu maximale de 1,5 cm² (en coupe axiale où le résidu est le plus important) sur l'imagerie post-opératoire précoce (en principe IRM plutôt que TDM) en relecture centralisée • pas de métastases dans le SNC en IRM en relecture centralisée • pas d'atteinte extra-névraxique clinique patente <p>Les patients ré-opérés d'emblée pour un reliquat et ayant finalement un résidu d'une surface <1,5 cm² seront éligibles si la réintervention est effectuée dans les deux semaines de la première exérèse et si le délai pour débiter la radiothérapie peut être respecté</p> <p>e) Pas de cellule tumorale à l'examen cytologique du produit de cyto-centrifugation du LCR prélevé par ponction lombaire en post-opératoire. Envoi d'un tube de sang (obligatoire) et du LCR (recommandé)</p> <p>f) Profil biologique de bas risque défini par l'activation de la voie WNT. Celle-ci est définie par la présence de (i) la mutation somatique de la β-caténine (obligatoire), ou (ii) par l'expression nucléaire de la β-caténine en immunohistochimie (obligatoire) associée à une mutation de la β-caténine, ou (iii) par l'expression nucléaire de la β-caténine en immunohistochimie associée monosomie 6 en CGH array (optionnel).</p> <p>g) Pas d'autre traitement antérieur pour le médulloblastome que la prise en charge chirurgicale</p> <p>h) Début de la radiothérapie en principe dans les 28 jours post-opératoire (accepté jusqu'à J40)</p> <p>i) Vérification de la conformité des critères d'éligibilité. Les patients doivent être inclus dans les 28 jours suivants la première chirurgie (35 jours en cas de deuxième chirurgie). L'inclusion des patients n'est pas possible au-delà 40 jours après la chirurgie ou après le début de la radiothérapie.</p> <p>j) Signes vitaux (Température, FC, TA, FR) dans les normes pour l'âge</p> <p>k) CTC grades < 2 pour les fonctions hépatiques, rénales et hématologiques et auditives (oreille interne)</p> <p>l) Pas de déficit auditif significatif (tympánogramme normal ; audiométrie ne montrant pas de déficit ≥ 20dB à 1-3 kHz)</p> <p>m) Pas de contre-indication médicale à la chimiothérapie ni la radiothérapie telle que certains syndromes prédisposant aux cassures de brins d'ADN (Fanconi, Nijmwegen) ou autres raisons ;</p> <p>n) Pas de contexte évocateurs de syndromes de Turcot et Li Fraumeni.</p> <p>o) Consentement écrit des parents/titulaires de l'autorité parentale et non opposition des patients, y compris pour les études biologiques</p> <p>p) Approbation du CPP, y compris pour les études biologiques</p> <p><u>Critères de non inclusion :</u></p> <p>a) L'un des critères d'inclusion fait défaut</p> <p>b) PNET supra-tentorielles ou du tronc cérébral</p> <p>c) Tumeur térétoïde rhabdoïde atypique</p> <p>d) Médulloepithéliome, épendymoblastome</p>
------------------------------	---

	<p>e) Médulloblastome à grandes cellules/anaplasique en relecture centralisée</p> <p>f) Profil biologique défavorable défini par l'amplification de MYCC ou MYCN ou par le statut du sous-groupe WNT</p> <p>g) Médulloblastome métastatique (sur l'IRM CS et/ou la détection de cellules tumorales lors de l'analyse du LCR prélevé par PL en post-opératoire)</p> <p>h) Patient préalablement traité pour une tumeur cérébrale ou tout type de tumeur maligne</p> <p>i) Maladies cassantes</p> <p>j) Patientes enceintes</p> <p>k) Patientes sexuellement actives sans contraception fiable</p> <p>l) Patients ne pouvant être suivis régulièrement pour des raisons psychosociales, familiales ou géographiques</p> <p>m) Patients chez qui l'on peut s'attendre à une mauvaise compliance aux règles de prise en charge de la toxicité</p>
DUREE DE L'ETUDE	<p>Durée d'inclusion : 6 ans.</p> <p>Durée de traitement : 39 semaines.</p> <p>Durée de suivi : 3 ans.</p> <p>Durée totale de l'étude : 9 ans.</p>
TRAITEMENT	<p><u>Radiothérapie pour les patients de faible risque avec une tumeur localisée de type WNT :</u></p> <p>Cerveau : 18 Gy en 10 fractions quotidiennes de 1,80 Gy</p> <p>Canal rachidien : 18 Gy en 10 fractions quotidiennes de 1.80 Gy</p> <p>Surimpression au niveau de la tumeur primitive : 36 Gy en 20 fractions quotidiennes de 1.80 Gy</p> <p>Dose totale sur le site primitif : 54 Gy en 30 fractions quotidiennes de 1.80 Gy</p> <p><u>Chimiothérapie :</u></p> <p>La chimiothérapie d'entretien débute 6 semaines après la radiothérapie.</p> <p>6 cycles alternant Cure A et Cure B.</p> <p>Cure A : (cures 1, 3, 5) : cisplatine 70 mg/m² J1, CCNU 75 mg/m² J 1, VCR 1.5 mg/m² J 1, 8 et 15.</p> <p>Cure B : (cures 2, 4, 6) : cyclophosphamide 1 x 1000 mg/m² J 1-2, VCR 1.5 mg/m² J1.</p> <p>Intervalle après cure A : 6 semaines après cure B : 3 semaines pour une durée totale de 27 semaines.</p>
CRITERES D'EVALUATION	<p>Survie sans événement</p> <p>Survie globale</p> <p>Pattern de rechute</p> <p>Effets tardifs des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fonctions endocrines • Audition • Etat neurologique • Etat de santé, cognition, comportement <p>Pertinence des facteurs de risque biologique</p>
CONSIDERATIONS STATISTIQUES	<p>Essai non randomisé, prospectif, multicentrique.</p> <p>Le critère de jugement principal est la survie sans événement à 3 ans. La survie sans événement sera estimée à partir de la date de la première intervention chirurgicale. Seront considérés comme des événements toute progression ou rechute, toute survenue d'un second cancer et tout décès.</p> <p>L'objectif de l'étude est d'atteindre un taux à trois ans supérieur à 80%.</p> <p>Les résultats seront analysés selon un plan de Fleming multi-étapes modifié, de façon à ne pouvoir arrêter précocement l'essai que si l'on observe un nombre trop élevé d'événements. Soixante patients doivent être inclus dans l'essai. Deux analyses intermédiaires seront réalisées avant l'analyse finale. Les trois analyses sont prévues lorsque 20 puis 40 et enfin 60 patients seront inclus et</p>

	<p>suivis pendant au moins 36 mois. Les résultats des analyses intermédiaires seront revus par un comité de surveillance indépendant (DMSC).</p> <p>Les calculs des frontières ont été faits en considérant une survie sans événement à 36 mois inférieure ou égale à 80% comme non intéressante (hypothèse nulle), et en contrôlant la puissance, de façon à mettre en évidence dans 88% des cas une survie sans événement à 36 mois égale ou supérieure à 91%. Le risque α d'accepter à tort le protocole est limité à 11%.</p> <p>Le taux observé de survie sans événement à 36 mois sera calculé comme un taux brut, quand tous les patients analysés auront été suivis au moins 36 mois. Lors de ces analyses, si tous les patients étudiés n'ont pas le suivi minimum de 36 mois nécessaire, alors la survie sans événement sera estimée par la méthode de Kaplan-Meier et comparée à la frontière basse correspondante de Fleming.</p>
--	---

Synopsis – PNET MB – SR

NOM DE L'ETUDE	PNET 5 – Médulloblastome (PNET 5 MB-SR)
TITRE	Etude internationale concernant les enfants de plus de 5 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de risque moyen
PROMOTEUR	Allemagne : Université de Hambourg
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Pour l'Europe : Stefan RUTKOWSKI Pour la France : François DOZ
TYPE D'ETUDE	Etude prospective internationale de phase III, concernant les patients âgés de 5 à 22 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de risque moyen.
OBJECTIFS	<p><u>Objectif principal :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> tester si la survie sans événement des enfants et adolescents traités pour un médulloblastome de risque standard avec un profil biologique de risque moyen diffère chez les patients recevant du carboplatine pendant l'irradiation et chez les patients n'en recevant pas (le traitement comprenant une irradiation craniospinale à 23,4 Gy, une surimpression locale de 30,6 Gy suivie d'une chimiothérapie d'entretien) <p><u>Objectifs secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> voir PNET 5 MB-SR analyse comparative entre les deux bras de traitement en ce qui concerne la survie globale, le contrôle tumoral local / pattern de rechute et les effets tardifs des traitements évaluer la faisabilité du traitement par carboplatine pendant l'irradiation
NOMBRE DE PATIENTS	Le taux d'inclusion prévu est de 50 patients par an en Europe. Avec une durée d'inclusion de 6 ans, 300 patients pourront être inclus dans l'étude.
POPULATION DE L'ETUDE	<p><u>Critères d'inclusion :</u> voir PNET 5 MB-LR, sauf:</p> <p>f) Profil biologique de risque moyen défini par l'absence d'activation de la voie WNT. Celle-ci est définie par (i) l'absence d'expression nucléaire de la β-caténine en immunohistochimie (obligatoire), associée à une absence de mutation de la β-caténine (obligatoire) et à une monosomie 6 en CGH array (optionnel) ou (ii) par l'expression nucléaire de la β-caténine en immunohistochimie (obligatoire) associée à une absence de mutation de la β-caténine et à une monosomie 6, ou (iii) monosomie 6 en l'absence d'expression nucléaire de la β-caténine en immunohistochimie ou de mutation de la β-caténine.</p>

	<p>Les patients de plus de 16 ans qui présentent un médulloblastome avec activation de la voie WNT seront éligibles pour cette étude.</p> <p><u>Critères de non inclusion :</u> voir PNET 5 MB-LR.</p>
DUREE DE L'ETUDE	<p>Durée d'inclusion : 6 ans. Durée de traitement : 48 semaines. Durée de suivi : 4 ans. Durée totale de l'étude : 10 ans.</p>
TRAITEMENT	<p><u>Radiothérapie :</u> Voir PNET 5 MB-LR avec ou sans carboplatine 35 mg/m² /jour, 5 jours/semaine.</p> <p><u>Chimiothérapie :</u> La chimiothérapie d'entretien débute 6 semaines après la radiothérapie 8 cycles alternant Cure A et Cure B. Cure A : (cures 1, 3, 5, 7) : cisplatine 70 mg/m² J1, CCNU 75 mg/m² J 1, VCR 1.5 mg/m² J 1, 8 et 15. Cure B : (cures 2, 4, 6, 8) : cyclophosphamide 1 x 1000 mg/m² J 1-2, VCR 1.5 mg/m² J1. Intervalle après cure A : 6 semaines après cure B : 3 semaines, pour une durée totale de 36 semaines.</p>
CRITERES D'EVALUATION	<p>voir PNET 5 MB-LR + Etude de la faisabilité du traitement par Carboplatine concomitant à la radiothérapie craniospinale</p>
CONSIDERATIONS STATISTIQUES	<p>Le critère de jugement principal est la survie sans événement. L'objectif de l'essai est la comparaison de la survie sans événement chez les patients traités par radiothérapie et 8 cycles de chimiothérapie d'entretien avec et sans carboplatine pendant la radiothérapie. L'administration de carboplatine durant la radiothérapie modifie-t-elle la distribution des temps de survie sans événement ? Hypothèse nulle : La distribution des temps de survie sans événement ne diffère pas chez les patients recevant ou ne recevant pas de la chimiothérapie par carboplatine pendant la radiothérapie.</p> <p>Cette hypothèse sera testée par un test du log-rank bilatéral. Pour des raisons descriptives, seront donnés pour les deux bras les courbes de survie sans événement selon Kaplan-Meier, les quartiles de survie sans événement avec les intervalles de confiance à 95%, et les taux de survie sans événement à 1, 3 et 5 ans.</p> <p>Pour calculer le nombre de patients à inclure, on fait l'hypothèse d'une survie sans événement à 3 ans de 75% chez les patients dans le bras de référence, et d'une amélioration de 10%, chez les patients traités par carboplatine durant la radiothérapie, soit une survie sans événement de 85%. Pour un risque de première espèce de 5%, 6 ans d'inclusion et un suivi de 4 ans, il faut inclure dans l'essai 299 patients, afin d'observer 105 événements dans l'ensemble des deux bras, et garantir une puissance de 80%, par une analyse séquentielle groupée à 3 étapes selon Wang et Tsiatis, avec un paramètre de forme de frontière $\Delta = 0.37$ quand on utilise un test du logrank. Cela correspond à un rythme d'inclusion de 50 patients par an.</p> <p>Trois analyses du critère de jugement principal sont prévues, à moins que l'essai ne soit arrêté avant. L'essai sera terminé, après une analyse intermédiaire, si l'on peut déjà répondre à l'objectif principal lors de cette analyse intermédiaire. Après chaque analyse intermédiaire, le nombre de</p>



Ensemble, prenons
le cancer de vitesse.

	<p>Le nombre de sujets nécessaire peut être recalculé, en fonction des données observées. La période d'inclusion, la durée d'observation, le moment de la deuxième analyse intermédiaire et de l'analyse finale (nombre d'événements nécessaires), entre autres, peuvent alors être adaptés. Si le plan séquentiel à trois étapes de Wang et Tsiatis, décrit ci-dessus, n'est pas modifié, la première analyse intermédiaire aura lieu après l'observation de 21 événements, la deuxième analyse intermédiaire après l'observation de 42 événements et l'analyse finale après l'observation de 105 événements. Les résultats des analyses intermédiaires seront revus par un comité de surveillance indépendant (DMSC).</p>
--	---

E.6 : Essai TEMOTRAD

Titre complet	Chimiothérapie de 1 ^{ère} 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-DONAHEY 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 histomoléculaire 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 récurrence.
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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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 ¹⁸F-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	<ul style="list-style-type: none"> - 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 $> 1,5 \times 10^9/L$ - Plaquettes $> 100 \times 10^9/L$ - 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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 Témzolomide - 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	Témzolomide à la dose de 150 à 200 mg/m ² /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

<p>Déroulement pratique</p>	<p>1/ Dans le cadre de la démarche diagnostique avant l'inclusion dans le protocole (soin courant) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Preuve histologique de gliome infiltrant du tronc cérébral - Progression sur un mode infiltrant - TEP TDM à la ¹⁸F-DOPA <p>2/ Vérification des critères d'éligibilité et inclusion dans le protocole</p> <p>3/ Relecture centralisée de l'IRM multimodale, du TEP TDM à la ¹⁸F-DOPA, et de l'histologie</p> <p>4/ Confirmation de l'inclusion dans l'étude</p> <p>5/ Témolozomide pendant 12 mois (12 cycles) IRM multimodale tous les 2 mois</p> <p>6/ TEP TDM à la ¹⁸F-DOPA à la fin du traitement par Témolozomide</p> <p>7/ Suivi post chimiothérapie</p> <p>8/ Progression</p> <p>9/ Sortie d'étude puis radiothérapie</p> <div data-bbox="443 1010 1329 1205" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <pre> graph LR A[Gliome du tronc cérébral histologiquement prouvé (sauf exception)] --> B[Progression sur un mode infiltrant] B --> C[TMZ seul Pour 12 cycles] C --> D[Suivi] D --> E[Progression] E --> F[R T] </pre> </div>
<p>Nombre de sujets</p>	<p>40</p>
<p>Nombre de centres</p>	<p>17 centres</p>
<p>Durée de la recherche</p>	<ul style="list-style-type: none"> - durée d'inclusion : 32 mois - durée de participation (traitement + suivi) : de 15 à 48 mois - durée totale : 4 ans
<p>Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois</p>	<p>0.5 à 1 patient/centre/mois</p>

E.7 : Essai CINGLIO

Promoteur Labcorp Drug Development	RCP : Neuro-Oncologie Organe et situation : Glioblastome/Adjuvant CLINGLIO/Phase II	Identité patient
Investigateur principal Elodie VAULEON (30.04) ARCI Ina DEMBELE (44.11)	A randomized, double-blind, placebo-controlled adjuvant trial in newly diagnosed primary glioblastoma subjects to assess the efficacy and safety of 2-hydroxyoleic acid (2-OHOA) in combination with radiotherapy and temozolomide standard of care treatment Co-critères principaux : Survie sans progression Survie globale	<i>Coller ici l'étiquette du patient</i>

CRITÈRES D'INCLUSION

1. Written informed consent, signed and dated
2. Subjects who are able to understand and follow instructions during the trial
3. Age ≥ 18 and ≤ 75
4. Subjects with newly histologically confirmed intracranial malignant glioma (glioblastoma WHO Grade IV) that is IDH1 wild type (local assessment) and who are scheduled to receive chemo-radiotherapy with temozolomide
5. Ability to swallow and retain oral medication
6. Centrally obtained MGMT promoter methylation status
7. Subjects who underwent total or partial / incomplete resection, and with the appropriate quantity of tumour tissue releasable for eligibility and signature assessments
8. Karnofsky Performance Score (KPS) > 50 %
9. Female subjects with a childbearing potential must have a negative pregnancy test within one week before inclusion in the trial. Those female and male subjects admitted in the study must use a reliable method of contraception, for female subjects during the study period up until 32 days after last study treatment and for male subjects up until 92 days after last study administration.
 - Women must be:
 - a. Either of NOT childbearing potential: postmenopausal (≥ 60 years of age, or < 60 years of age and amenorrhoea for 12 months in the absence of chemotherapy, tamoxifen, toremifene, or ovarian suppression with follicle-stimulating hormone (FSH) above 40 U/L and oestradiol below 30 ng/L, or if taking tamoxifen or toremifene, and age < 60 years, then FSH and oestradiol in the postmenopausal range), permanently sterilized (e.g., tubal occlusion, hysterectomy, bilateral salpingectomy), or otherwise incapable of pregnancy
 - b. Or of childbearing potential and practicing a highly effective method of birth control consistent with local regulations regarding the use of birth control methods for subjects participating in clinical studies: e.g., established use of oral, injected or implanted hormonal methods of contraception; placement of an intrauterine device or intrauterine system; male partner sterilization (the vasectomized partner should be the sole partner for that subject).
10. A man who is sexually active and has not had a vasectomy must agree to use a barrier method of birth control e.g., either condom or partner with occlusive cap (diaphragm or cervical/vault caps).

Protocole Version 5.0 du 17/05/2021 EN-DRC-R4-A6-13 Résumé étude version 1

11. Adequate bone marrow function including: Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1,500/\text{mm}^3$ or $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$; Platelets $\geq 100,000/\text{mm}^3$ or $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$; Haemoglobin $\geq 9 \text{ g/dL}$ (may have been transfused).
12. Adequate hepatic function defined by a total bilirubin level $\leq 1.5 \times$ the upper limit of normal range (ULN), an aspartate aminotransferase (AST), level $\leq 2.5 \times$ ULN, and an alanine aminotransferase (ALT) level $\leq 2.5 \times$ ULN or, for subjects with documented metastatic disease to the liver, AST and ALT levels $\leq 5 \times$ ULN. Subjects with documented Gilbert disease are allowed if total bilirubin $\leq 3 \times$ ULN
13. Adequate renal function defined by an estimated creatinine clearance $\geq 30 \text{ mL/min}$ according to the Cockcroft-Gault formula

CRITÈRES D'EXCLUSION

1. Known hypersensitivity to any component of the investigational product
2. Any other investigational drug within the preceding 30 days. Prior, concomitant, or planned concomitant treatment with anti-neoplastic aim including (but not limited) to NovoTumor Treatment Fields (Novo TTF), bevacizumab, intratumoural or intracavitary anti-neoplastic therapy (e.g Gliadel wafers), or other experimental therapeutics intended to treat the tumour.
3. Subjects who underwent "only biopsy" resection
4. Anticancer therapy within 4 weeks of study entry (6 weeks for mitomycin and nitrosoureas)
5. Other major surgery within the preceding 30 days
6. Allergy, hypersensitivity or other intolerance to temozolomide and its excipients, patients with hypersensitivity to dacarbazine and patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption.
7. Unable to undergo MRI
8. Presenting with diffuse midline gliomas or multifocal GBM (distant from the flare or contralateral) or rapid progression between early post-surgery MRI and pre-radiotherapy MRI
9. Uncontrolled or significant cardiovascular disease
10. A history of uncontrolled hyperlipidaemia and/or the need for concurrent lipid lowering therapy
11. Need for warfarin, phenytoin or sulphonylureas (glibenclamide, glimepiride, glipizide, glyburide or nateglanide)
12. Past medical history of uncontrolled clinically significant active or chronic gastrointestinal disorders (for example, crohn's disease, celiac disease, untreated stomach ulcers, etc) and gastro-inflammatory pathologies
13. Uncontrolled diabetes mellitus, with glycated haemoglobin (HbA1c) levels at the screening visit of $\geq 7.5\%$
14. Cardiac disease, defined specifically as either
 - a. Mean resting corrected QT interval (QTc) $> 470 \text{ msec}$ (for women) and $> 450 \text{ ms}$ (for men) obtained from 3 consecutive ECGs
 - b. Any clinically important abnormalities in rhythm, conduction or morphology of resting ECG (example, complete left bundle branch block, third degree heart block)
 - c. Any factors that increase the risk of QTc prolongation or risk of arrhythmic events such as heart failure, hypokalaemia, potential for Torsades de Pointes, congenital long QT syndrome, family history of long QT syndrome or unexplained sudden death under 40 years of age
15. Previous malignancies within the last three years other than ndGBM, except successfully treated squamous cell carcinoma of the skin, superficial bladder cancer, and in situ carcinoma of the cervix

Protocole Version 5.0 du 17/05/2021 EN-DRC-R4-A6-13 Résumé étude version 1

BILAN D'INCLUSION

Dans les 49 jours avant le début de traitement

1. Chirurgie (biopsie seule non acceptée).

Avant le screening :

1. Consentement.
2. Envoi d'un échantillon tumoral en centralisé pour détermination du statut MGMT.

Dans les 21 jours avant le début de traitement :

1. Index de Karnofsky.
2. IRM cérébrale (avec et sans contraste).
3. Biologie : NFS-Plaquettes, ionogramme sanguin, bilan hépatique, bilan de coagulation (INR, PTT, APTT), magnésium, acide urique, CK, cholestérol, triglycérides, amylase, lipase.
4. Test sérique de grossesse (si applicable).
5. Bandelette urinaire.
6. ECG.
7. Questionnaires : QLQ-C30, BN-20.
8. Score NANO.

Prescription médicale à fournir

IRM cérébrale

TRAITEMENT

Randomisation ratio 1 :1, à faire au C1J1

Bras A : Radiochimiothérapie + 2-OHOA placebo

Bras B : Radiochimiothérapie + 2-OHOA 12g/j

Les 2 bras de traitement suivent le même design :

1. Radiochimiothérapie :

- RT 60 Gy + TMZ 75 mg/m²/j PO pendant 7 semaines au maximum
- 2-OHOA/placebo 3x/j PO à partir du J1 de la semaine 3 et jusqu'à la fin de la radiochimiothérapie.

2. Maintenance :

- 6 cycles de 28 jours de TMZ 150 puis 200 mg/m²/j PO de J1 à J5
- 2-OHOA/placebo 3x/j PO les 3 premières semaines de chaque cycle.

3. Monothérapie : 2-OHOA/placebo 3x/j PO jusqu'à progression.

Traitement à débiter :

- Radiochimiothérapie à débiter dans les 49 jours post-chirurgie.
- Phase de maintenance à débiter dans les 28 jours après le dernier jour de radiochimiothérapie (en cas de délai de plus de 42 jours, demander l'accord du médical monitor).

Critères de stratification

Statut MGMT : méthylé non méthylé
 RTOG-RPA : 3 4 5

Tracabilité du recueil du consentement

A renseigner dans l'onglet « Information complémentaire » du formulaire de Recherche Clinique sur HM

Validation des critères d'éligibilité par l'investigateur

A renseigner dans la partie « Inclusion du patient » du formulaire de Recherche Clinique sur HM

Protocole Version 5.0 du 17/05/2021
 EN-DRC-R4-A6-13 Résumé étude version 1

E.8 : Essai POLO

Promoteur Hospices Civils de Lyon	RCP : Neuro-oncologie Organe et situation : Oligodendroliome/Adjuvant	Identité patient
Investigateur principal Elodie Vauléon (30.04)	POLO-Oligodendroglione/Phase III	<i>Coller ici l'étiquette du patient</i>
IARC Ina Dembélé (44.11)	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 \geq 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 radiotherapy 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 \geq 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 \geq 60
- The following laboratory values obtained \leq 21 days prior to registration:
 - Absolute neutrophil count (ANC) \geq 1500 /mm³
 - Platelet count \geq 100,000 / mm³
 - Hemoglobin $>$ 9.0 g/dL
 - Total bilirubin \leq 1.5 x upper limit of normal (ULN)
 - SGOT (AST) \leq 3 x ULN
- Negative serum or urine pregnancy test done \leq 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 (\geq 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 (1^{er} 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 (1^{er} 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 débiter : 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

Protocole Version 3 du 29 avril 2022

EN-DRC-R4-A6-13 Résumé étude version 2 (MAJ le 20/06/2022)

