SNOB

Société de Neuro-Oncologie Bretonne

THESAURUS DE LA SOCIETE DE NEURO-ONCOLOGIE BRETONNE

SNOB

1ère réunion le 08 juillet 2005

Dernière mise à jour du 6 octobre 2023

Contact : e.vauleon@rennes.unicancer.fr

ARBRES DECISIONNELS : TUMEURS CEREBRALES

VERSION INITIALE VALIDEE LE 8 JUILLET 2005
VERSION N°13 VALIDEE LE 6 OCTOBRE 2023

MÉDECINS SIGNATAIRES DE LA DERNIERE MISE A JOUR :

Dr AUMONT Maud	Radiothérapie	ICRB St Malo
Dr BOURBONNE Vincent	Radiothérapie	CHU Brest
Dr DISSAUX Brieg	Imagerie médicale	CHU Brest
Dr EGRETEAU Joëlle	Oncologie médicale	GHBS Lorient
Dr LECOUILLARD Isabelle	Radiothérapie	CEM Rennes
Dr LE FUR Emmanuelle	Radiothérapie	CARIO Plérin
Dr LEMERCIER Sophie	Neurochirurgie	CHU Rennes
Pr MAGRO Elsa	Neurochirurgie	CHU Brest
Dr MENG Yuxia	Radiothérapie	GHBS Lorient
Dr MOLLON Delphine	Oncologie médicale	CH Quimper
Dr MORJANI Moncef	Médecine Générale	CHU Brest
Dr PANHELEUX Céline	Neurochirurgie	CHU Brest
Dr PROTIN Xavier	Médecine Générale	CHU Brest
Dr QUERELLOU LEFRANC Solène	Médecine Nucléaire	CHU Brest
Dr QUINTIN-ROUE Isabelle	Anatomopathologie	CHU Brest
Pr RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie	CHU Rennes
Dr SALIOU Vanessa	Neurologie	CHU Brest
Pr SEIZEUR Romuald	Neurochirurgie	CHU Brest
Dr VAULEON Elodie	Oncologie médicale	CEM Rennes

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 : 4ème 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 : 1er et 3ème mardi du mois à 17h
- Adresse mail : caroline.houllier@aphp.fr

POLA : oligodendrogliome anaplasique, mixte ou GBMO
- Responsable : Dr Caroline DEHAIS
- Date : 2ème 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 : 2ème mercredi du mois de 18h00 à 19h00
- Adresse mail : matthieu.peyre@aphp.fr

RENOCLIP bas grade
- Responsable : Dr Fabien RECH
- Date : 3ème 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 : 1er vendredi de chaque mois à 14h00
- Adresses mail : fabrice.paker@aphp.fr, chantal.campello@aphm.fr, frederic.dhermain@gustaveroussy.fr

TNG : Tumeurs Neurono-Gliales
- Responsables : Pr Ilyess ZEMMOURA, Pr Johan PALLUD
- Date : 1er 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 : 1er 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 : 3ème mardi de chaque mois à 18h00
- Adresse mail : melanie.trehoux@aphp.fr

Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE CERVEAU – RACHIS

RCP du

Médecin demandeur : .....

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

IDENTIFICATION DU PATIENT

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

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

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

Etablissement de prise en charge : .....

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

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

☐ Nécessité d'avis chirurgical

ANTÉCÉDENTS (familiaux, personnels, chirurgicaux) ET COMORBIDITÉS

HISTOIRE DE LA MALADIE

Symptômes :

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

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

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

SITUATION CLINIQUE ACTUELLE

☐ Patient droitier ☐ Patient gaucher ☐ Ambidextre

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Commentaires / Situation clinique actuelle / Bilan d'imagerie :

Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE CERVEAU – RACHIS

TUMEUR

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

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

Commentaires / localisation : .....

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

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

Bilan d'extension initial :

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

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

Date du prélèvement : |__|__| / |__|__| / |__|__|__|__|

Type histologie (ADICAP) : .....

Grade I II III IV V VI

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

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

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

Commentaires / Tumeur :

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

PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE

Question posée :

Statut du cas présenté : ☐ Discuté ☐Enregistré

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

Proposition : .....

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

Description de la proposition de prise en charge :

☐ **Tumeur rare**

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

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

Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE SCHWANNOME

RCP du

Médecin demandeur : .....

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

IDENTIFICATION DU PATIENT

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

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

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

Etablissement de prise en charge : .....

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

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

☐ Nécessité d'avis chirurgical

ANTÉCÉDENTS (familiaux, personnels, chirurgicaux) ET COMORBIDITÉS

HISTOIRE DE LA MALADIE

Symptômes :

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

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

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

SITUATION CLINIQUE ACTUELLE

☐ Patient droitier ☐ Patient gaucher ☐ Ambidextre

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Commentaires / Situation clinique actuelle / Bilan d'imagerie :

Fiche RCP NEURO-ONCOLOGIE SCHWANNOME

Dossier Communicant Cancérologie Bretagne

TUMEUR

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

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

Commentaires / localisation : .....

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

Antécédents de neurofibromatose : ☐ Oui ☐ Non ☐ Suspecté

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

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

Bilan d'extension initial :

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

Audiogramme : / /

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

☐ **Diagnostic radiologique typique**

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

Type histologie (ADICAP) : .....

Grade I II III IV V VI

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

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

Biologie Moléculaire/génétique :

Commentaires / Tumeur :

PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE

Question posée :

Statut du cas présenté : ☐ Discuté ☐Enregistré

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

Proposition : .....

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

Description de la proposition de prise en charge :

☐ **Tumeur rare**

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

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

Le sigle :

ou

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

➔ voir l'annexe correspondante

Le sigle :

ou

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

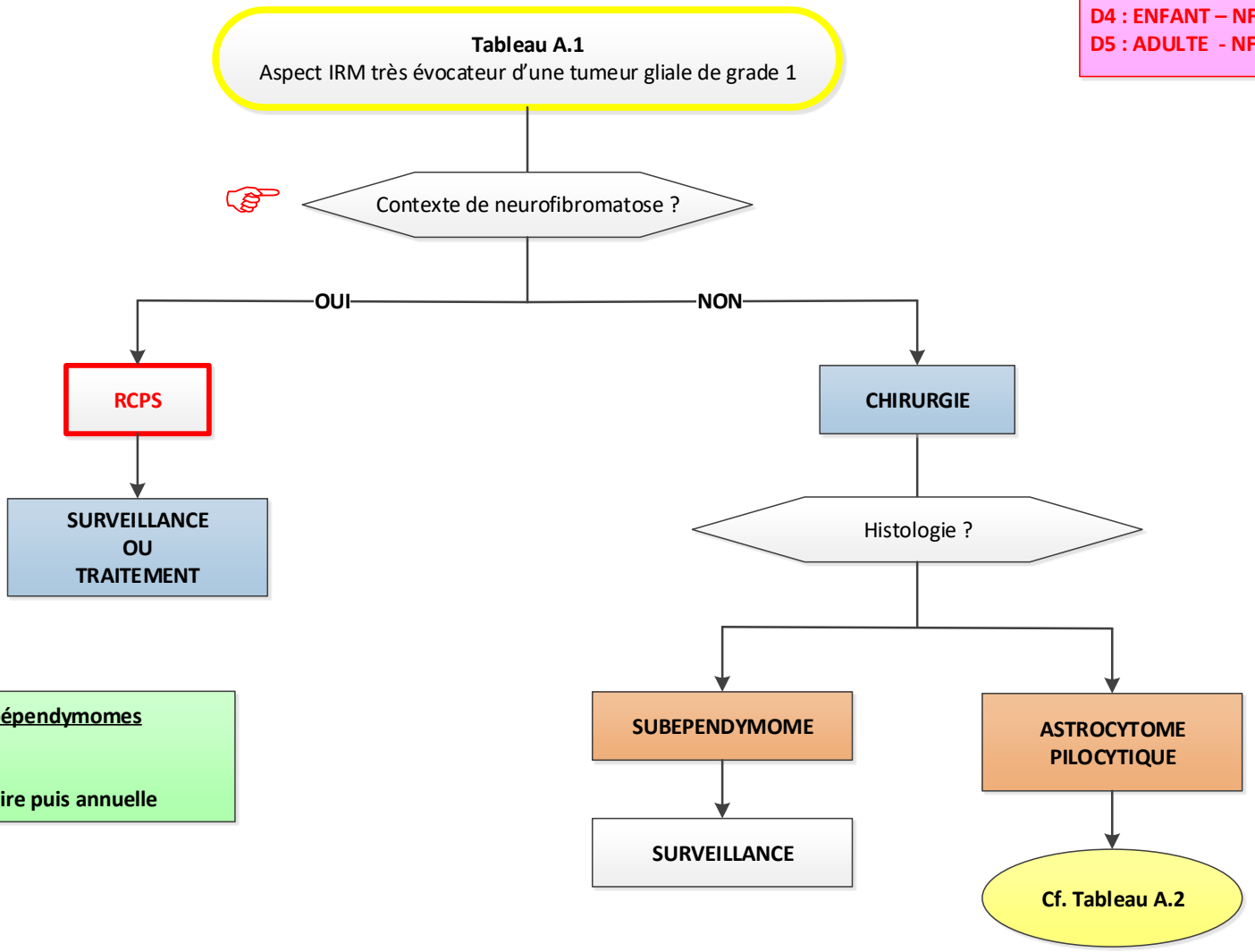
C - TUMEURS DU TRONC CEREBRAL

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

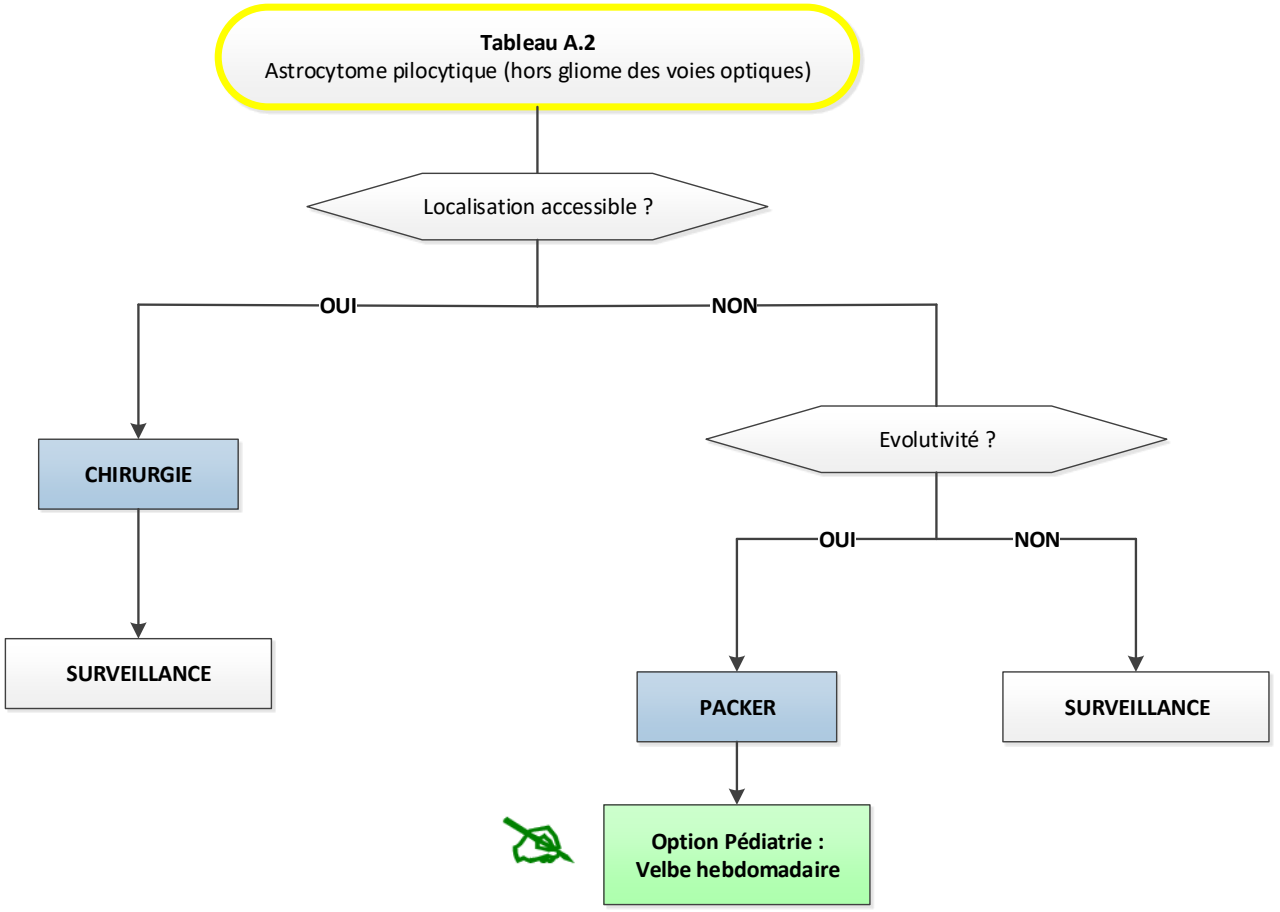
Annexes
D3 : NF1
D4 : ENFANT – NF1
D5 : ADULTE - NF1



Surveillance des subépendymomes

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

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



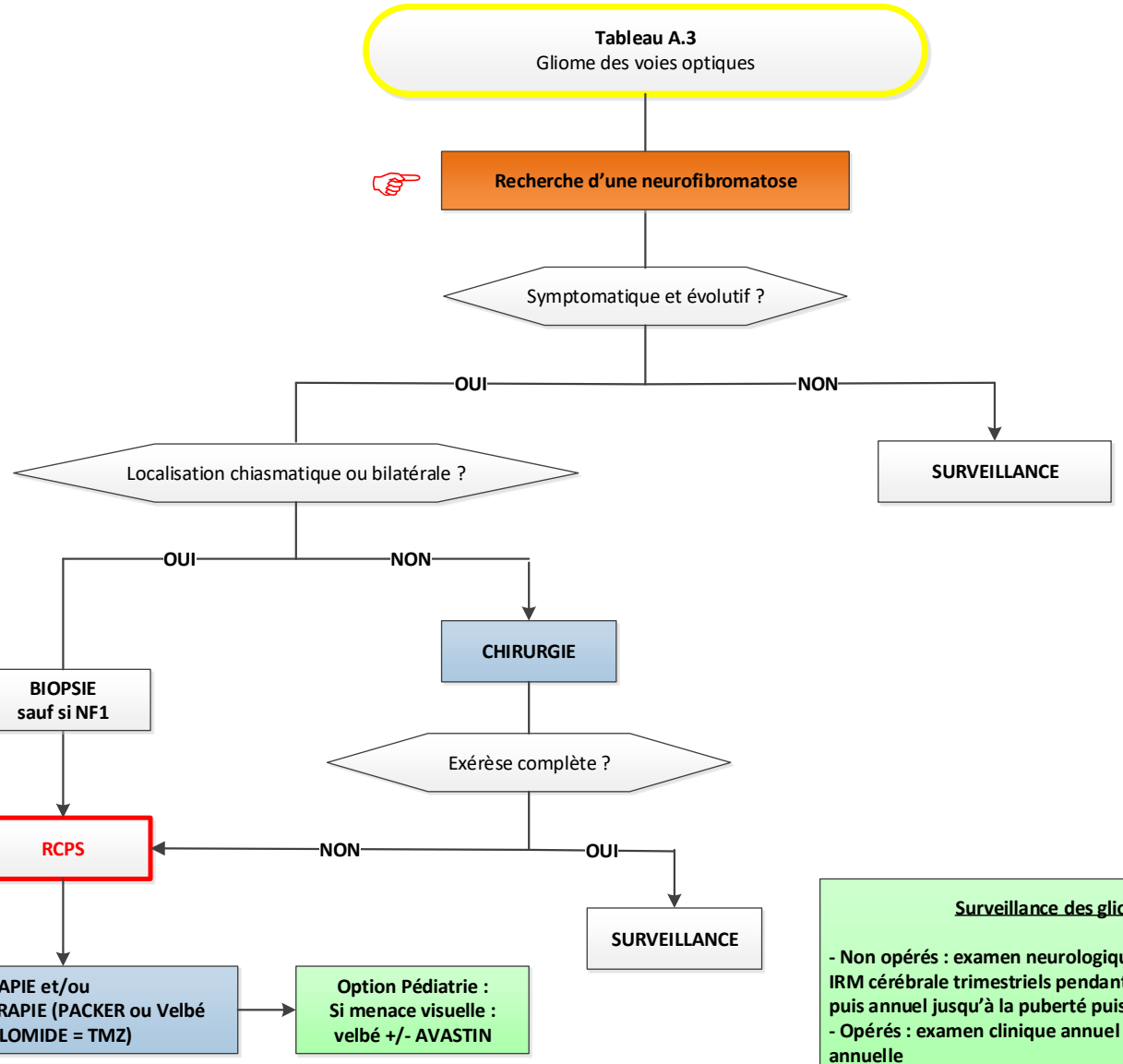
Hémangioblastome VHL

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

Surveillance des astrocytomes pilocytiques

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

Tableau A.3
Gliome des voies optiques



Annexes
D3 : NF1
D5 : ADULTE - NF1

Surveillance des gliomes des voies optiques

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

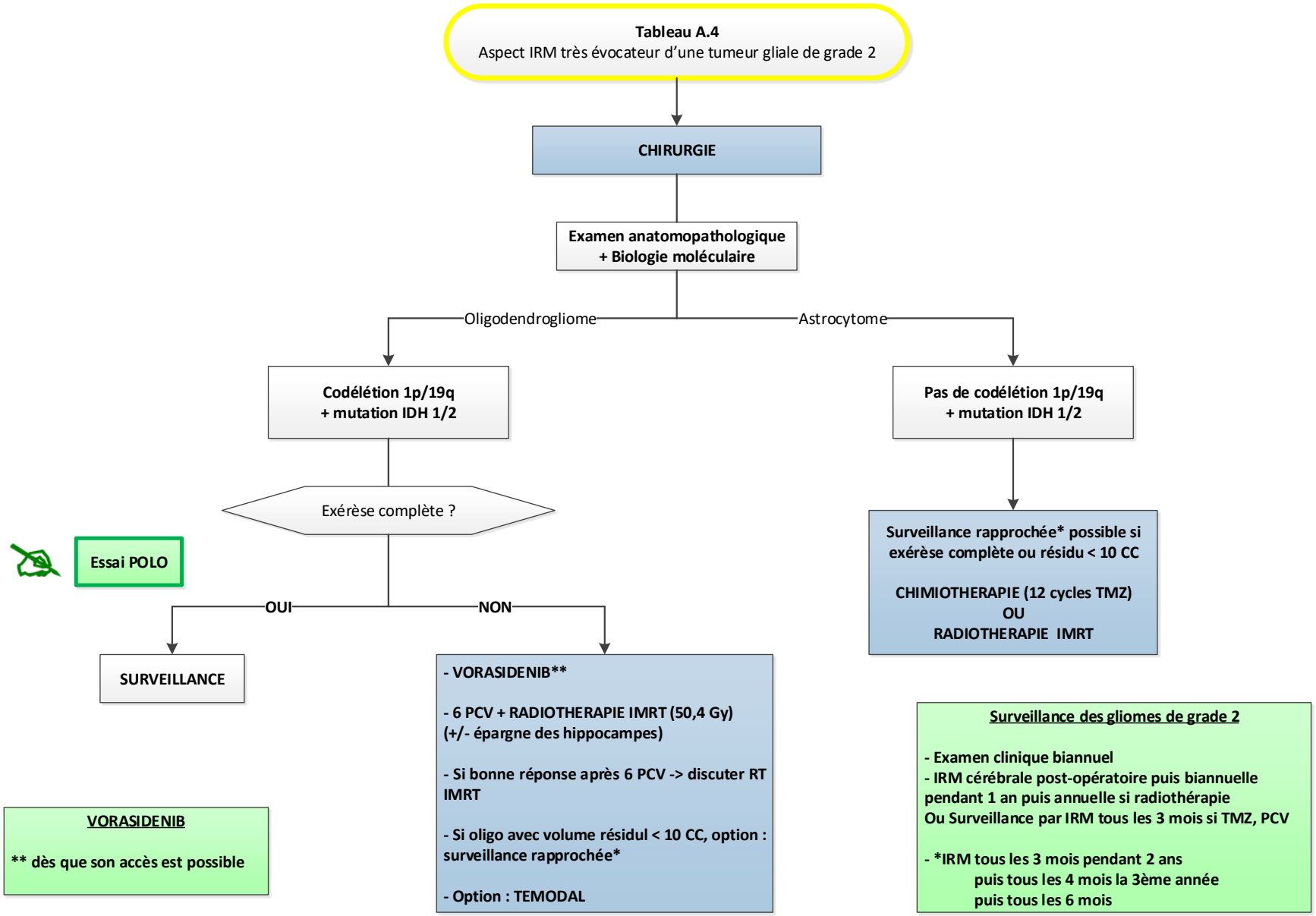
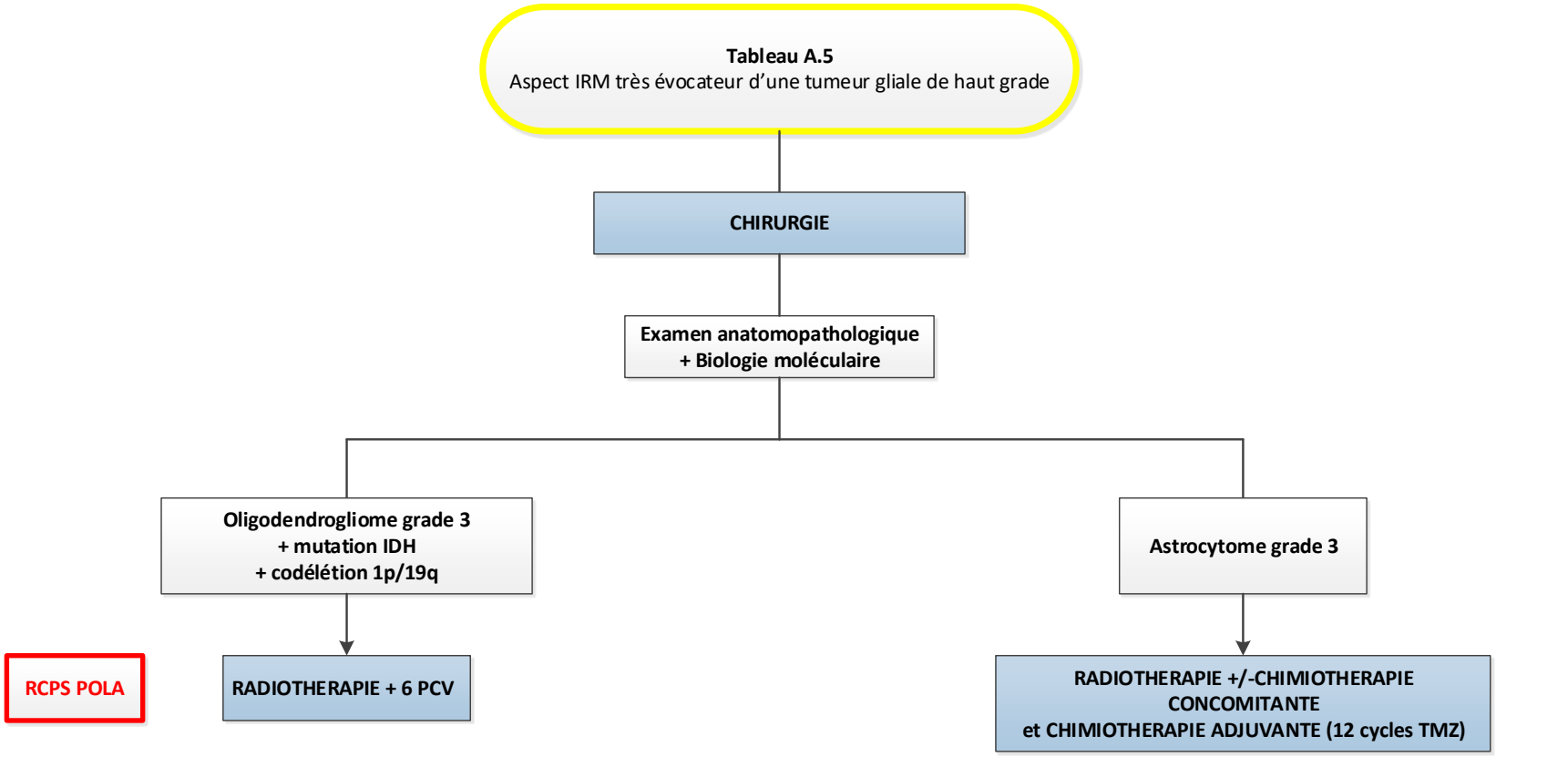
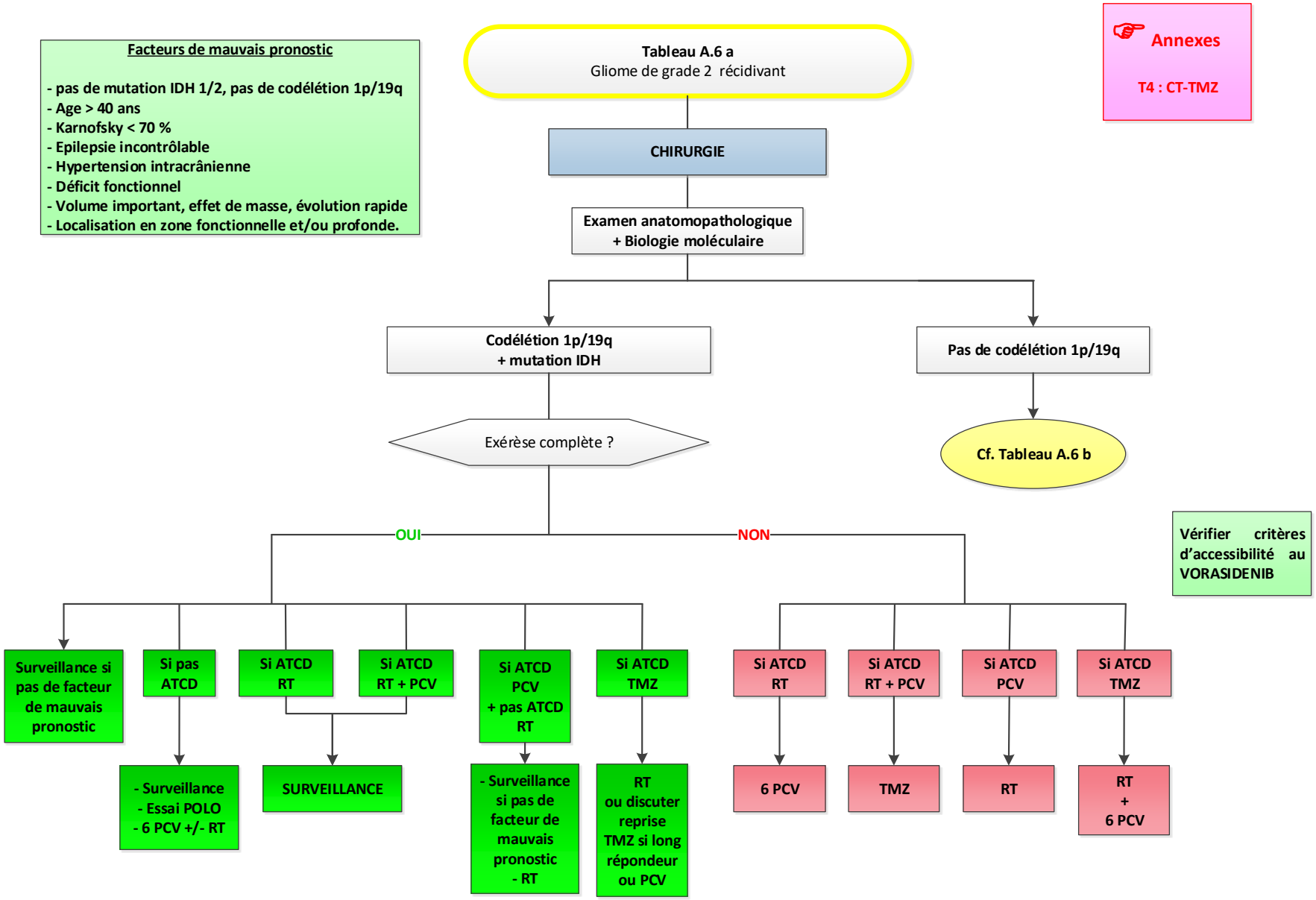


Tableau A.4
Aspect IRM très évocateur d'une tumeur gliale de grade 2
CHIRURGIE
Examen anatomopathologique
+ Biologie moléculaire
Oligodendrogliome
Astrocytome
Codélétion 1p/19q
+ mutation IDH 1/2
Pas de codélétion 1p/19q
+ mutation IDH 1/2
Exérèse complète ?
Essai POLO
OUI
NON
SURVEILLANCE
- VORASIDENIB**
- 6 PCV + RADIOTHERAPIE IMRT (50,4 Gy)
(+/- épargne des hippocampes)
- Si bonne réponse après 6 PCV -> discuter RT IMRT
- Si oligo avec volume résidul < 10 CC, option : surveillance rapprochée*
- Option : TEMODAL
Surveillance rapprochée* possible si exérèse complète ou résidu < 10 CC
CHIMIOTHERAPIE (12 cycles TMZ)
OU
RADIOTHERAPIE IMRT
VORASIDENIB
** dès que son accès est possible
Surveillance des gliomes de grade 2
- Examen clinique biannuel
- IRM cérébrale post-opératoire puis biannuelle pendant 1 an puis annuelle si radiothérapie
Ou Surveillance par IRM tous les 3 mois si TMZ, PCV
- *IRM tous les 3 mois pendant 2 ans
puis tous les 4 mois la 3ème année
puis tous les 6 mois



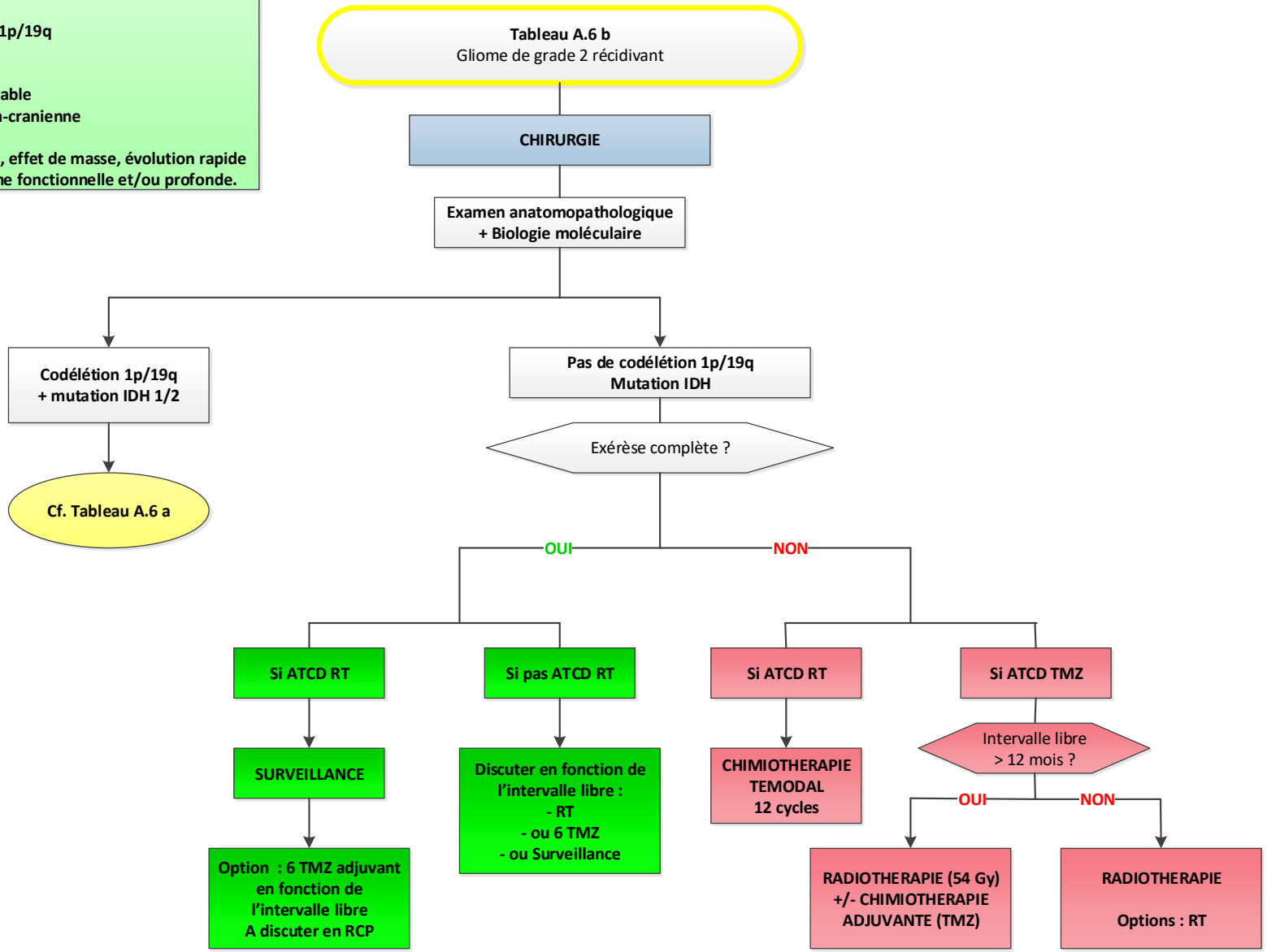
Surveillance des gliomes de grade 2 & 3

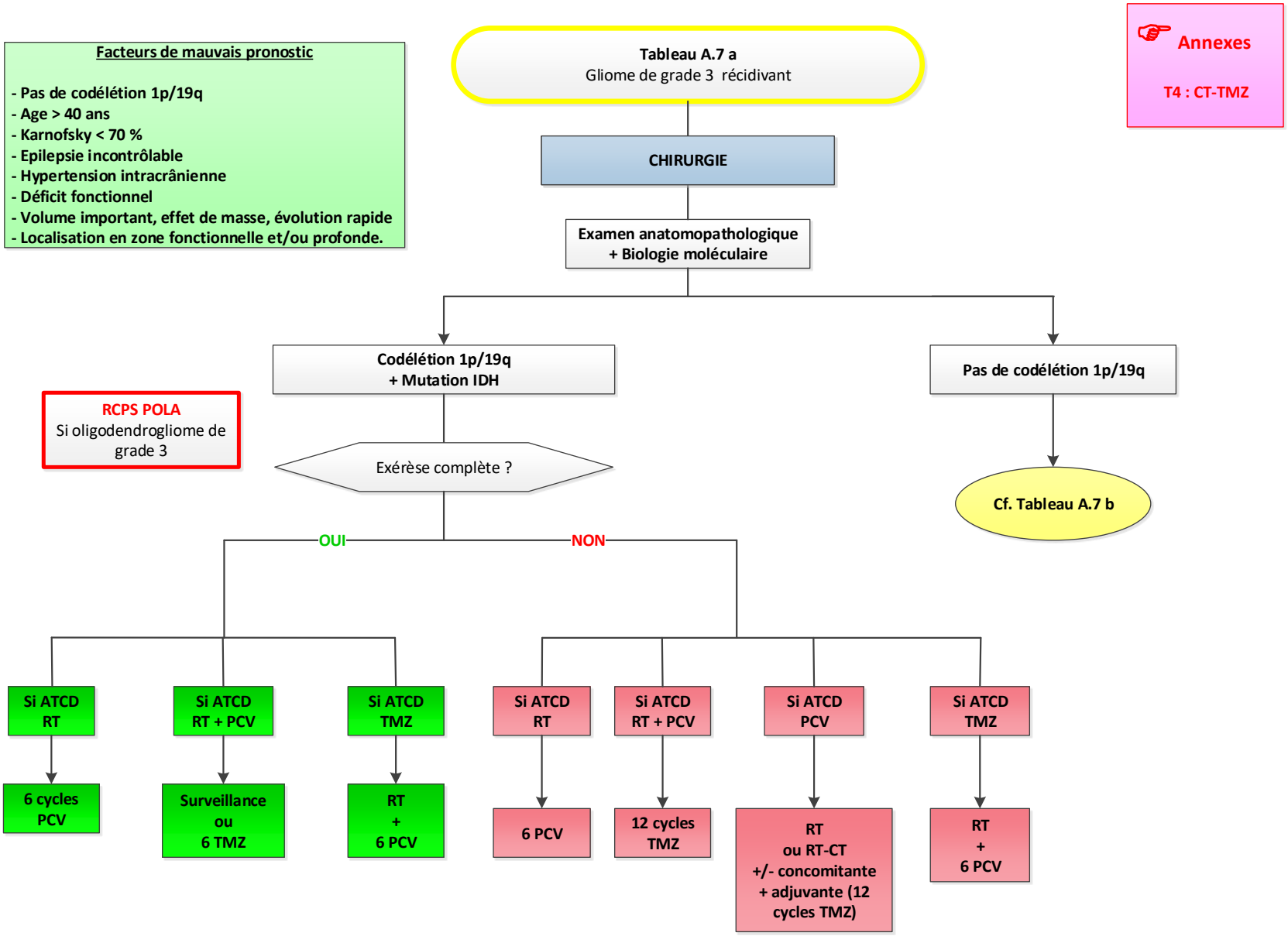
- Examen clinique biannuel
- IRM cérébrale post-opératoire puis biannuelle pendant 1 an puis annuelle si radiothérapie
Ou Surveillance par IRM tous les 3 mois si TMZ, PCV


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.
Tableau A.6 a
Gliome de grade 2 récidivant
Annexes
T4 : CT-TMZ
CHIRURGIE
Examen anatomopathologique
+ Biologie moléculaire
Codélétion 1p/19q
+ mutation IDH
Pas de codélétion 1p/19q
Exérèse complète ?
Cf. Tableau A.6 b
OUI
NON
Vérifier critères d'accessibilité au VORASIDENIB
Surveillance si pas de facteur de mauvais pronostic
Si pas ATCD
Si ATCD RT
Si ATCD RT + PCV
Si ATCD PCV + pas ATCD RT
Si ATCD TMZ
Si ATCD RT
Si ATCD RT + PCV
Si ATCD PCV
Si ATCD TMZ
- Surveillance
- Essai POLO
- 6 PCV +/- RT
SURVEILLANCE
- Surveillance si pas de facteur de mauvais pronostic
- RT
RT ou discuter reprise TMZ si long répondeur ou PCV
6 PCV
TMZ
RT
RT + 6 PCV

Facteurs de mauvais pronostic

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




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

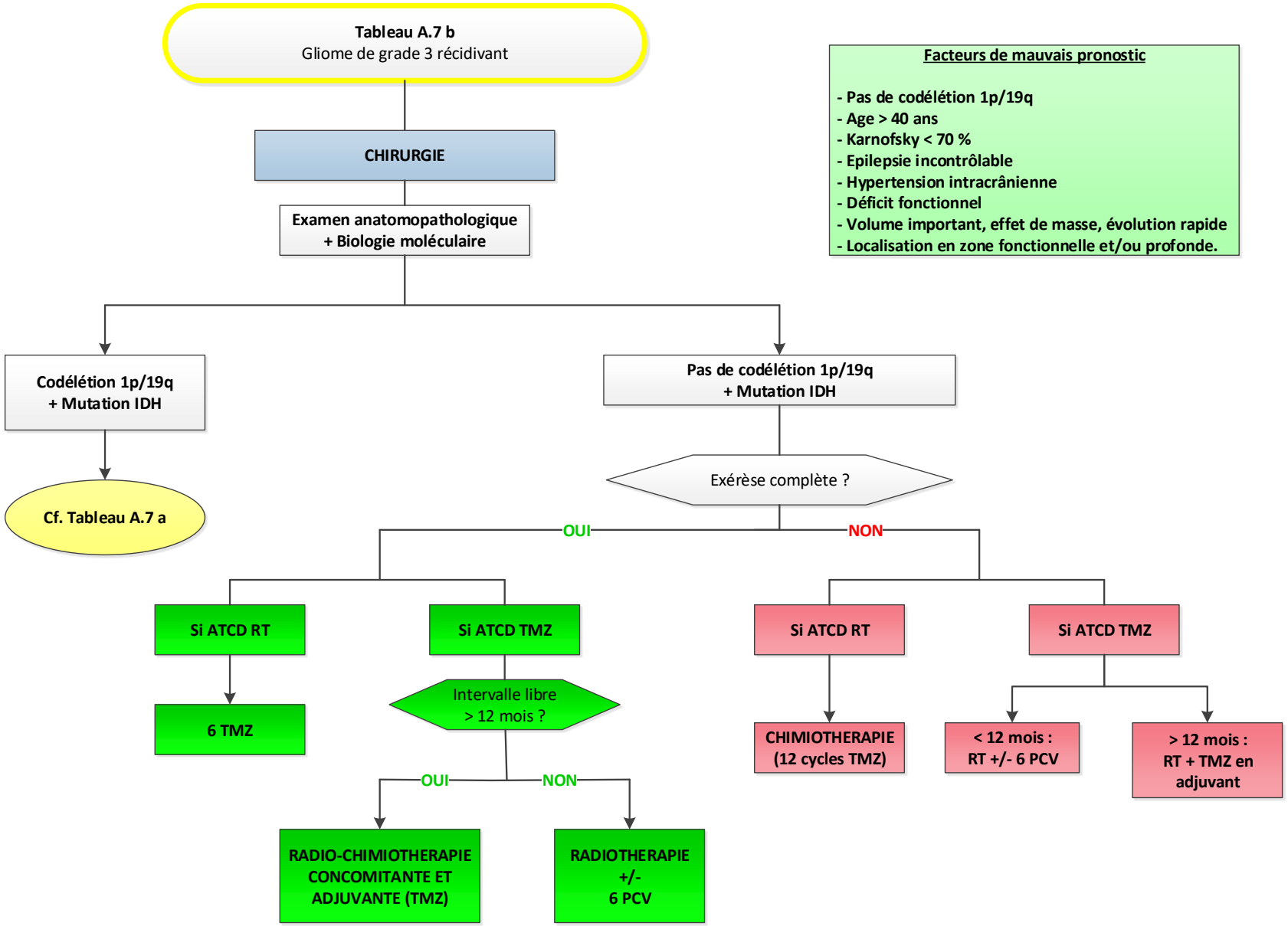


Tableau A.7 b
Gliome de grade 3 récidivant
Facteurs de mauvais pronostic
- Pas de codélétion 1p/19q
- Age > 40 ans
- Karnofsky < 70 %
- Epilepsie incontrôlable
- Hypertension intracrânienne
- Déficit fonctionnel
- Volume important, effet de masse, évolution rapide
- Localisation en zone fonctionnelle et/ou profonde.
CHIRURGIE
Examen anatomopathologique + Biologie moléculaire
Codélétion 1p/19q + Mutation IDH
Cf. Tableau A.7 a
Pas de codélétion 1p/19q + Mutation IDH
Exérèse complète ?
OUI
NON
Si ATCD RT
6 TMZ
Si ATCD TMZ
Intervalle libre > 12 mois ?
OUI
NON
RADIO-CHIMIOTHERAPIE CONCOMITANTE ET ADJUVANTE (TMZ)
RADIOTHERAPIE +/- 6 PCV
Si ATCD RT
CHIMIOTHERAPIE (12 cycles TMZ)
Si ATCD TMZ
< 12 mois : RT +/- 6 PCV
> 12 mois : RT + TMZ en adjuvant

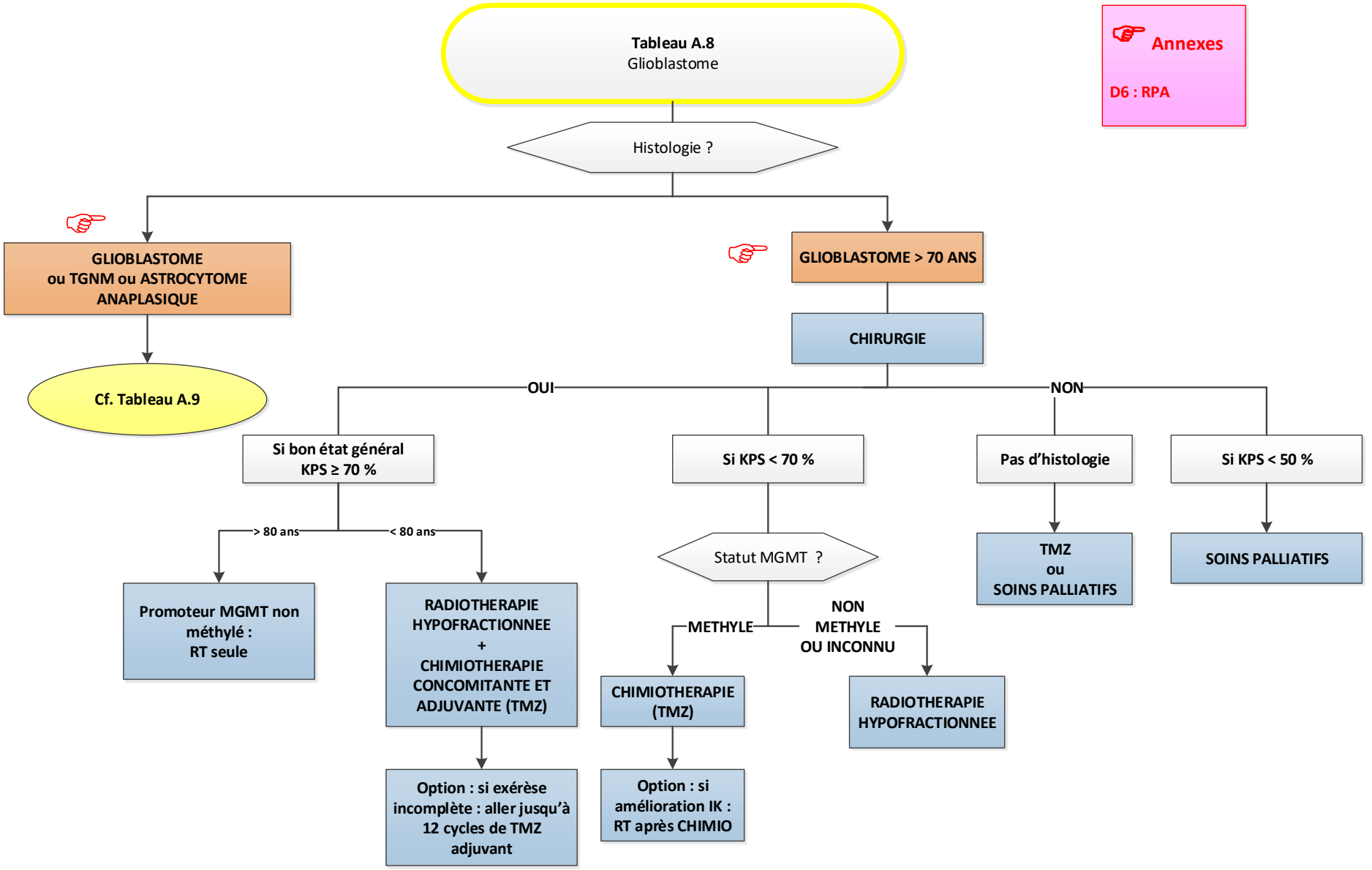
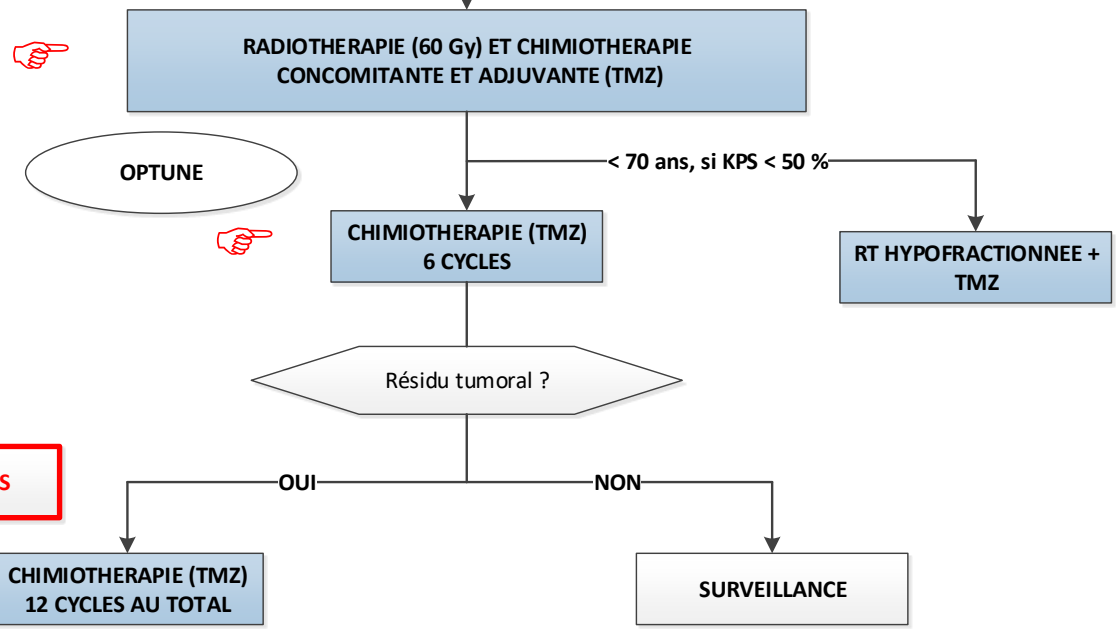


Tableau A.8
Glioblastome
Annexes
D6 : RPA
Histologie ?
GLIOBLASTOME ou TGNM ou ASTROCYTOME ANAPLASIQUE
Cf. Tableau A.9
GLIOBLASTOME > 70 ANS
CHIRURGIE
OUI
NON
Si bon état général KPS ≥ 70 %
Si KPS < 70 %
Pas d'histologie
Si KPS < 50 %
> 80 ans
< 80 ans
Promoteur MGMT non méthylé : RT seule
RADIOTHERAPIE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

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

Annexes
T5 : RTCT-TMZ
D6 : RPA

Pronostic de la mutation HTERT non formel : biblio à surveiller

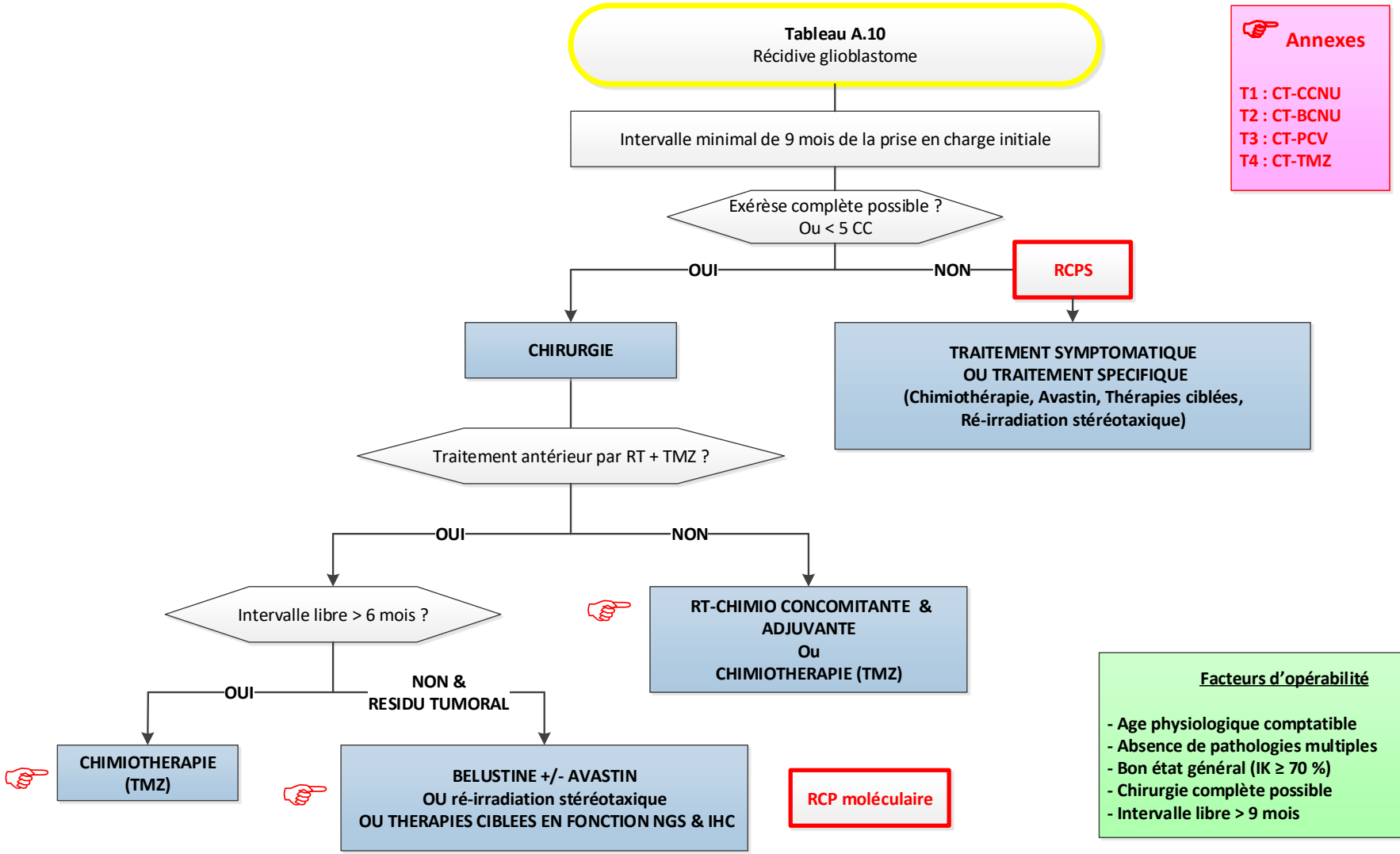


CLINGLIO

Surveillance des glioblastomes

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

Tableau A.10
Récidive glioblastome

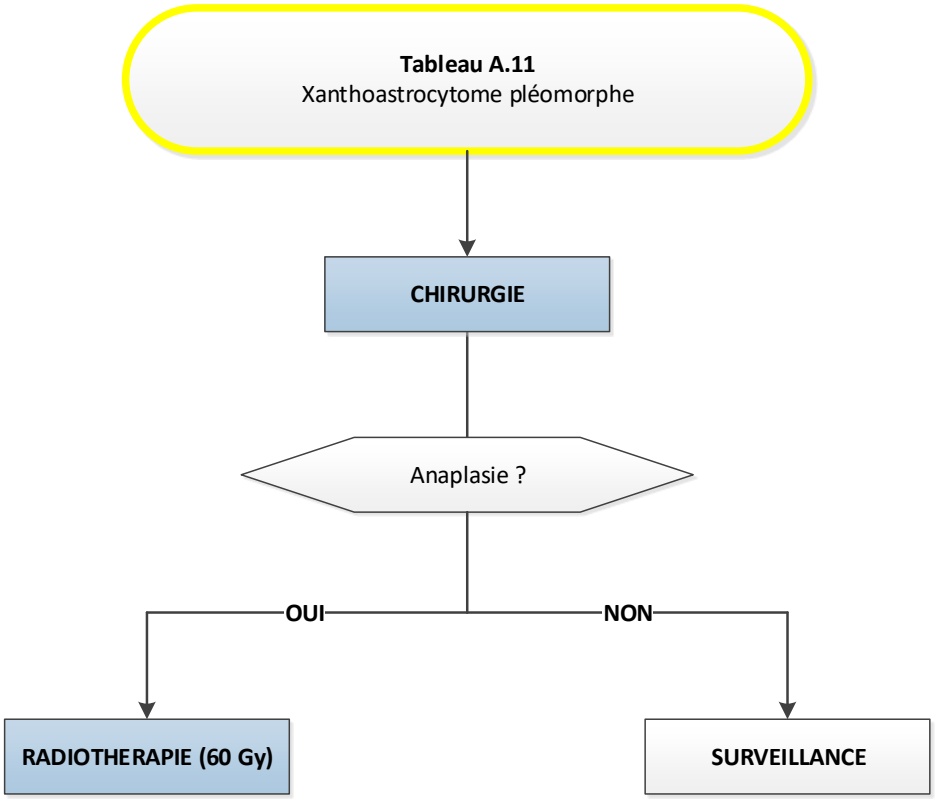


Annexes

T1 : CT-CCNU
T2 : CT-BCNU
T3 : CT-PCV
T4 : CT-TMZ

Facteurs d'opérabilité

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



Surveillance des xanthoastrocytomes pléomorphes

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

Tableau A.12
Xanthoastrocytome pléomorphe récidivant

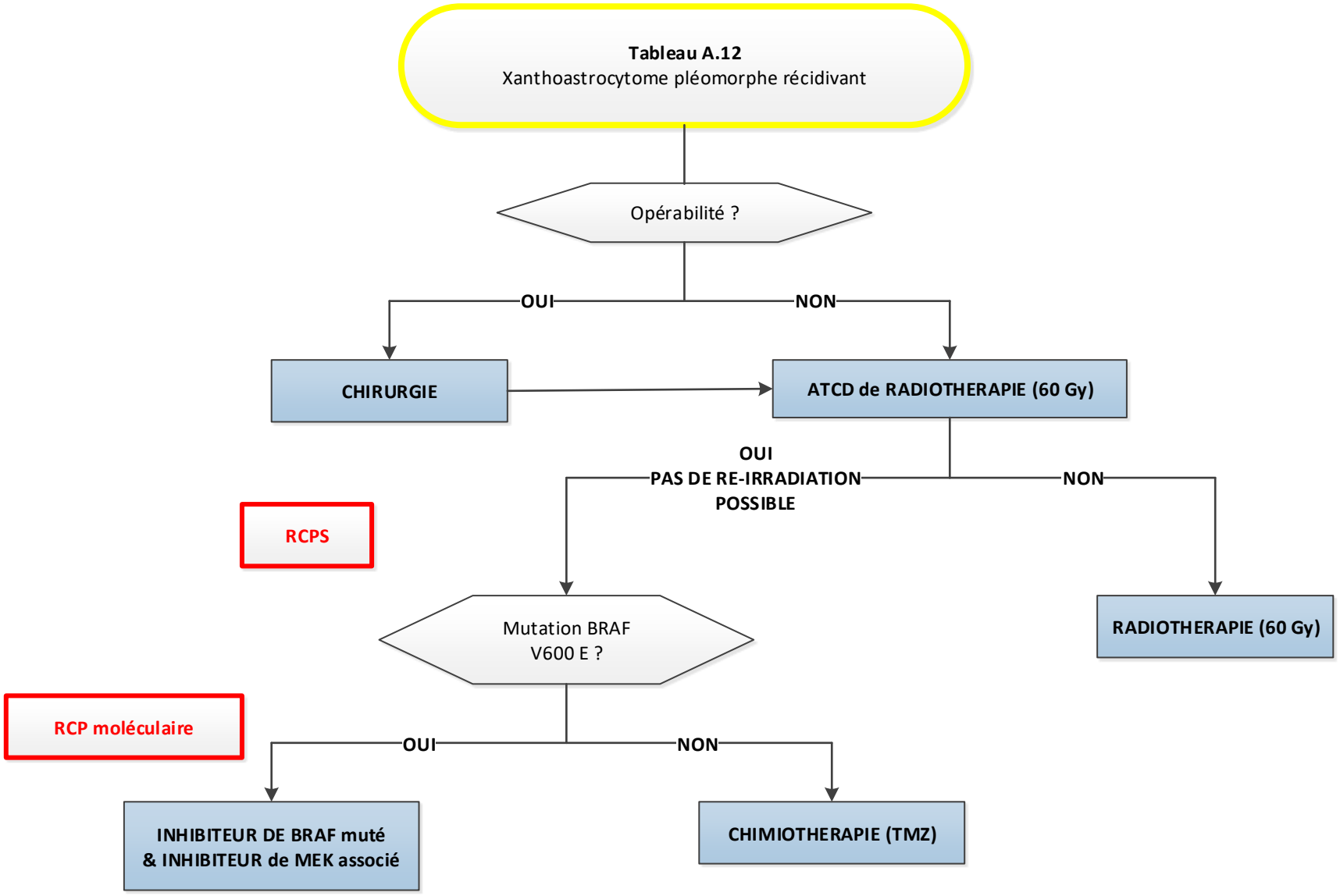


Tableau N.1
Ependymome supratentoriel de l'adulte

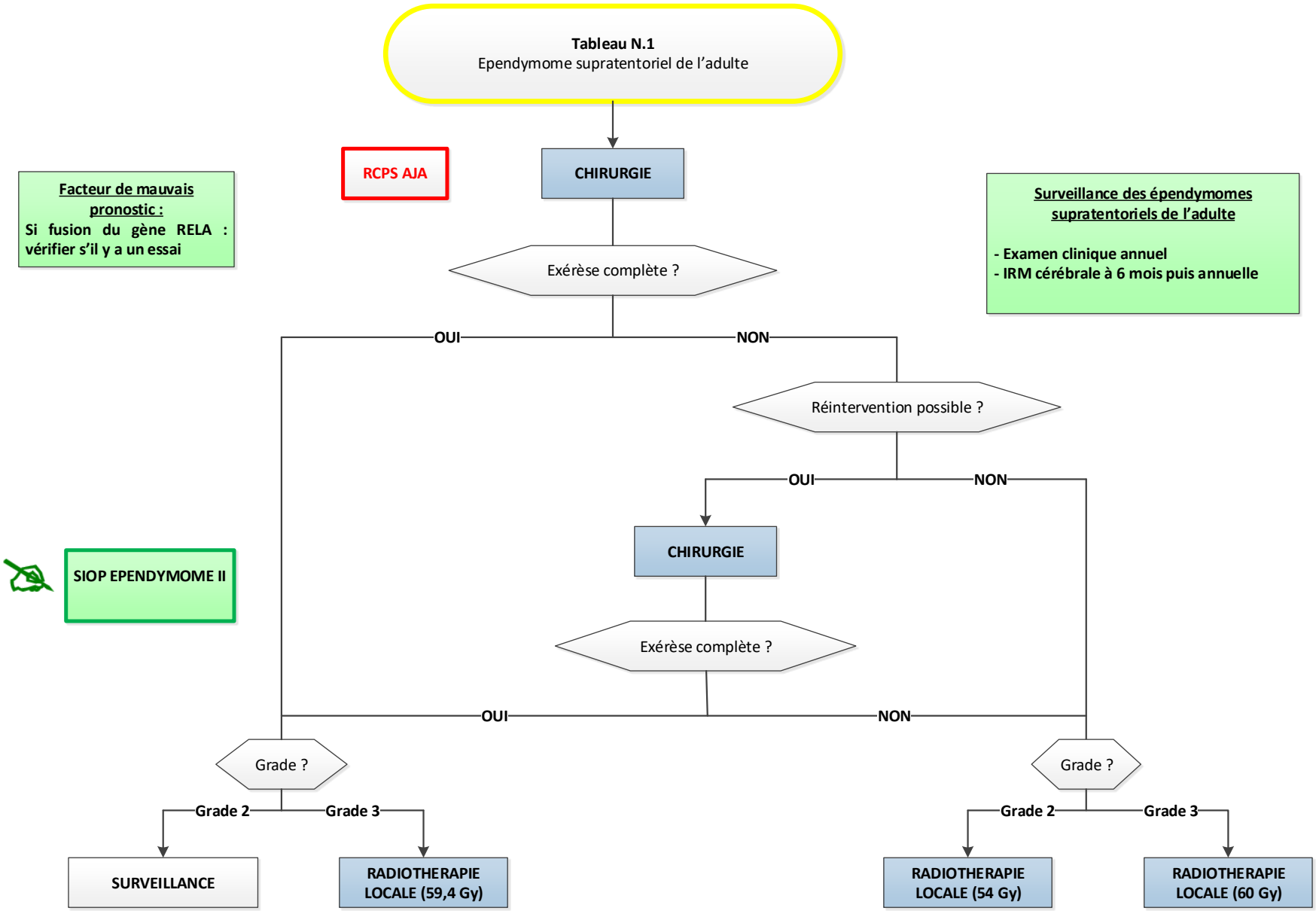
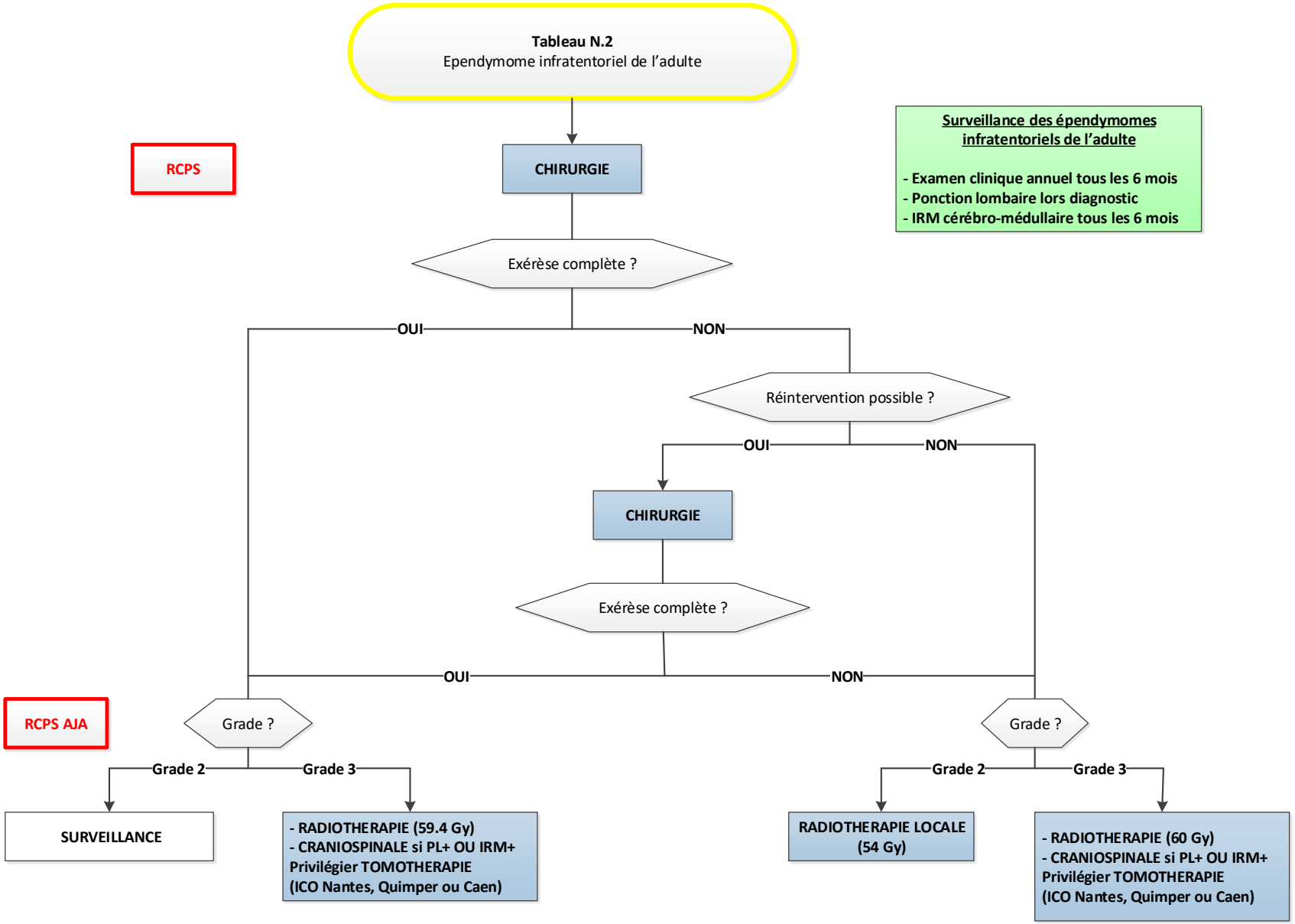


Tableau N.2
Ependymome infratentoriel de l'adulte



Surveillance des épendymomes infratentoriels de l'adulte

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

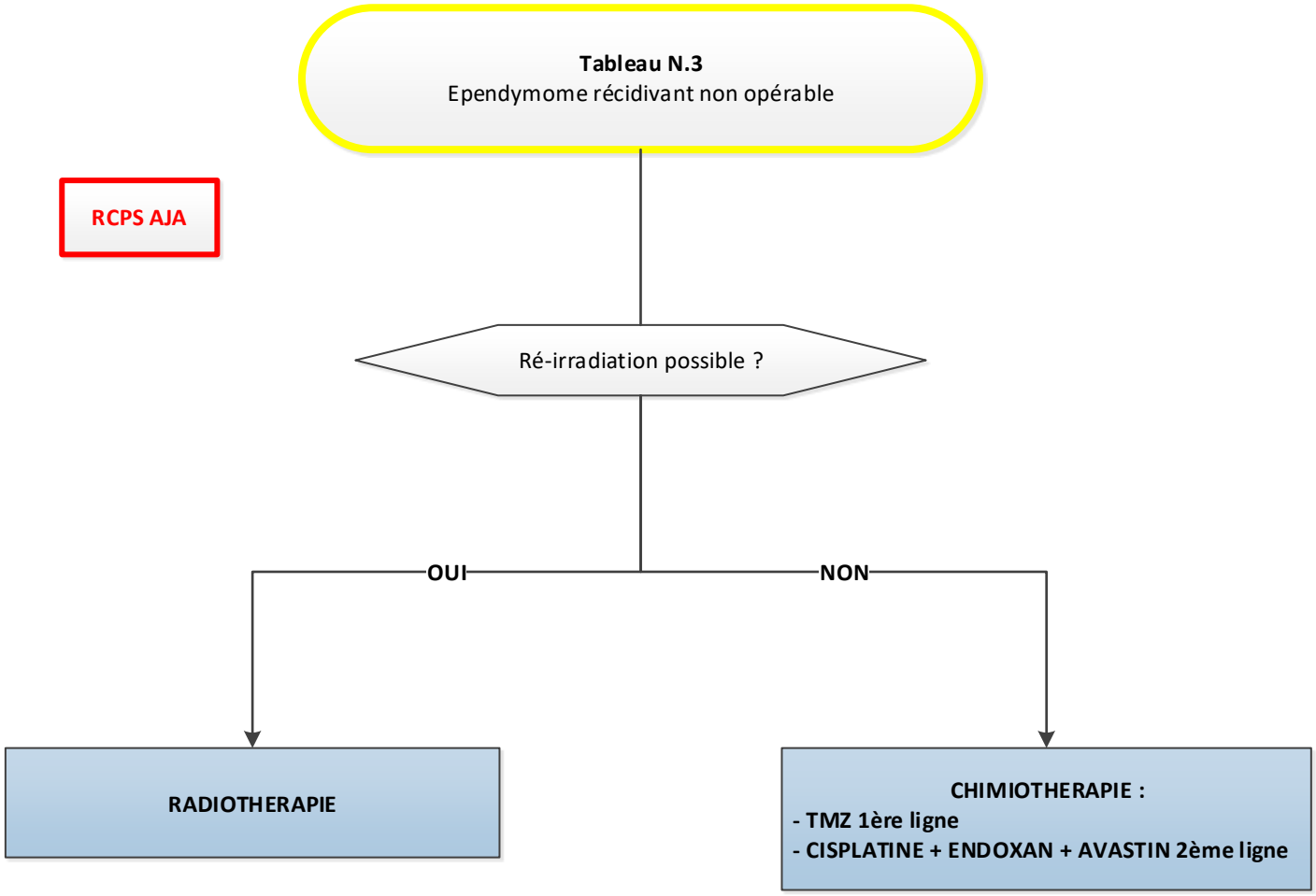


Tableau N.3
Ependymome récidivant non opérable
RCPS AJA
Ré-irradiation possible ?
OUI
NON
RADIOTHERAPIE
CHIMIOTHERAPIE :
- TMZ 1ère ligne
- CISPLATINE + ENDOXAN + AVASTIN 2ème ligne

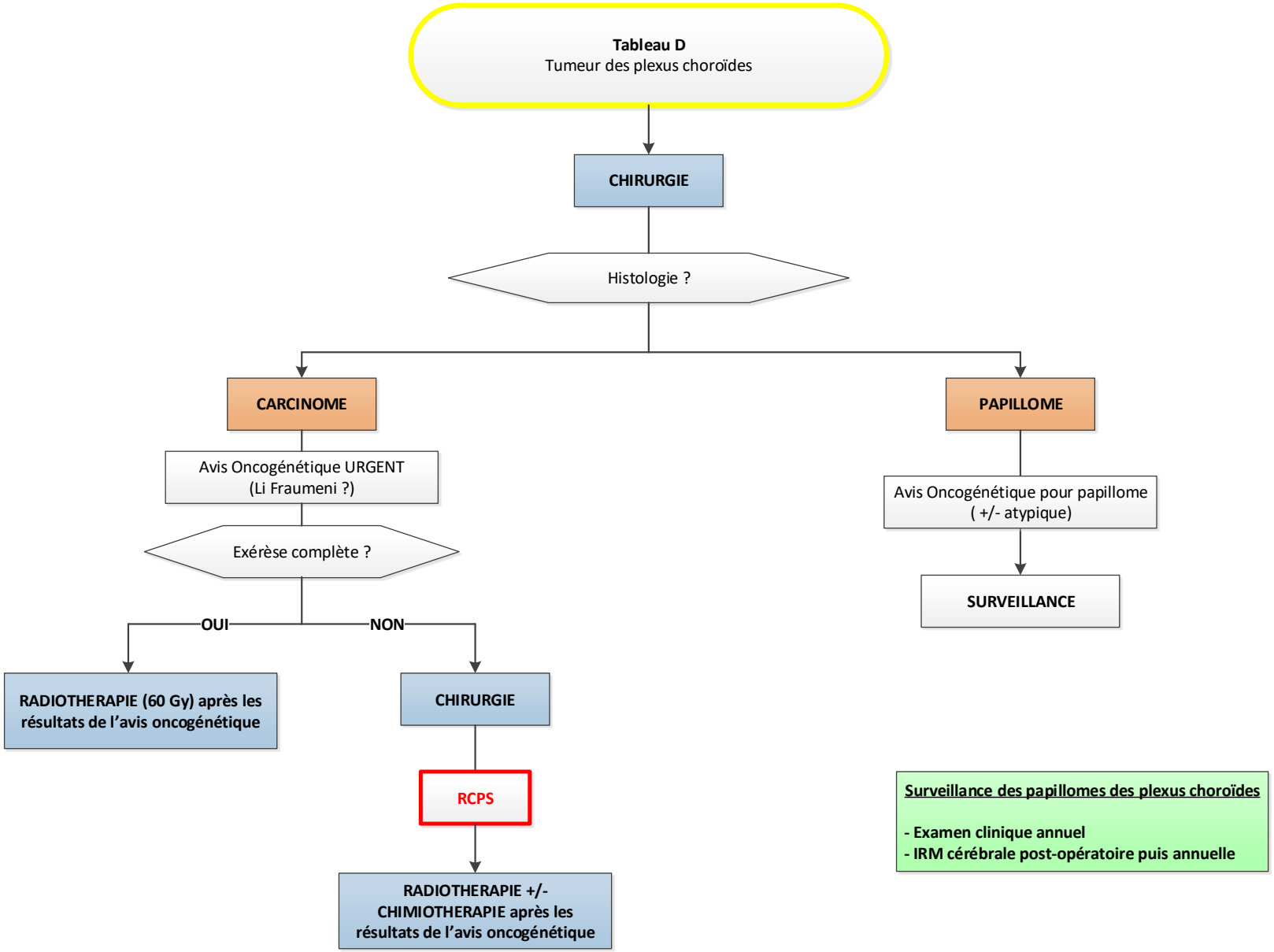
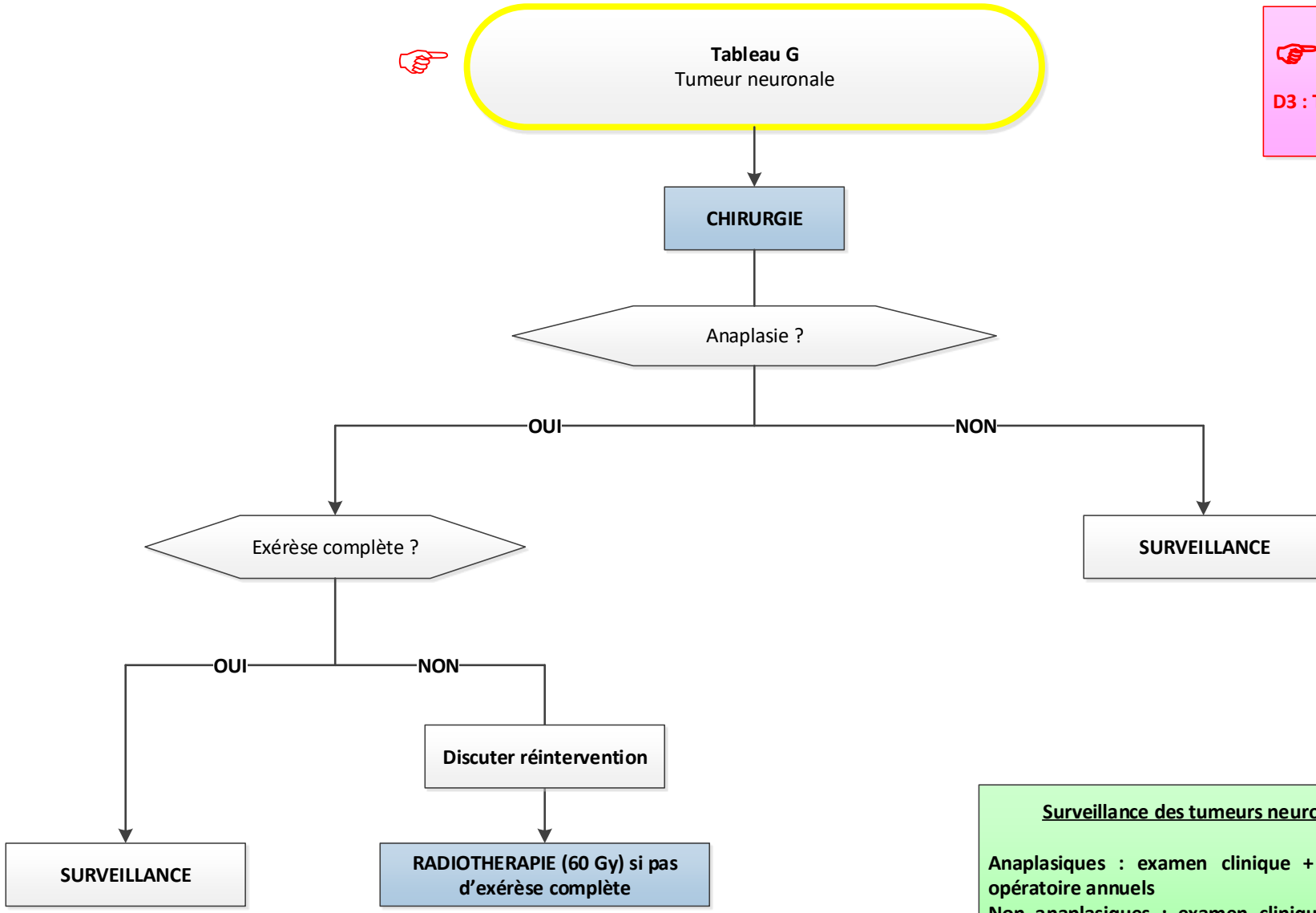


Tableau D
Tumeur des plexus choroïdes
CHIRURGIE
Histologie ?
CARCINOME
PAPILLOME
Avis Oncogénétique URGENT
(Li Fraumeni ?)
Exérèse complète ?
OUI
NON
RADIOTHERAPIE (60 Gy) après les résultats de l'avis oncogénétique
CHIRURGIE
RCPS
RADIOTHERAPIE +/- CHIMIOTHERAPIE après les résultats de l'avis oncogénétique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



Annexes
D3 : T NEURONALES

Surveillance des tumeurs neuronales

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

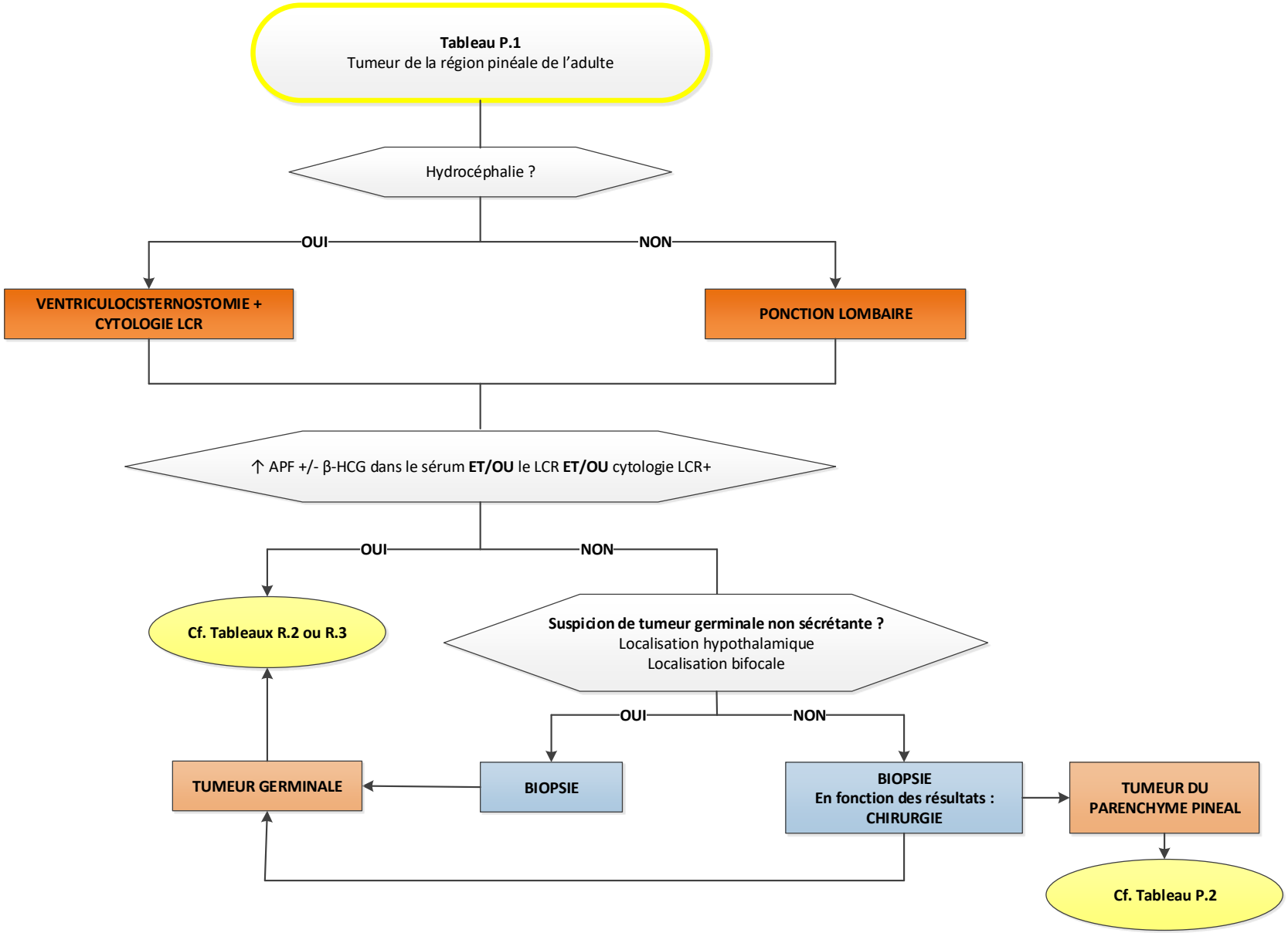
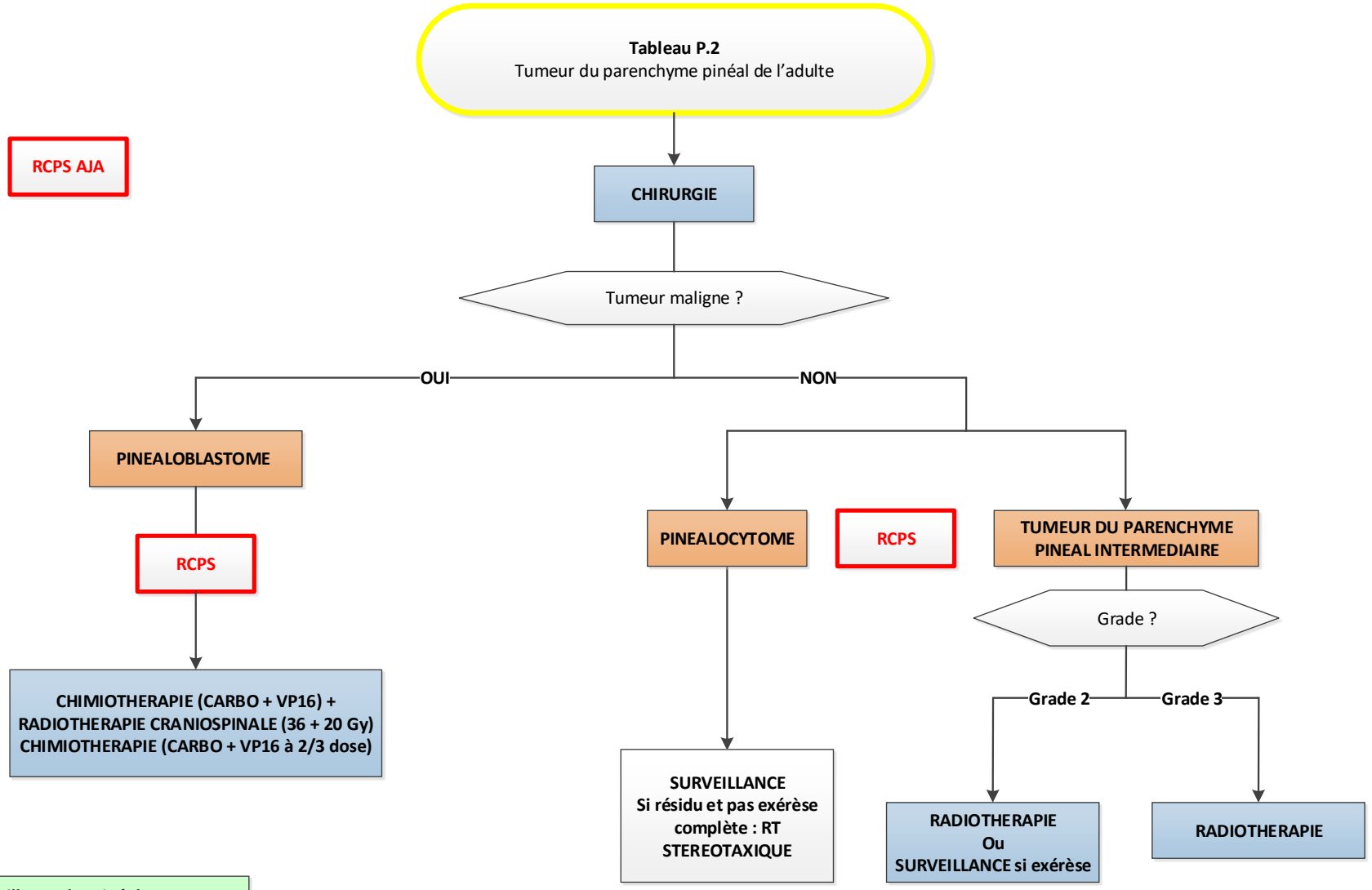


Tableau P.1
Tumeur de la région pinéale de l'adulte
Hydrocéphalie ?
OUI
NON
VENTRICULOCISTERNOSTOMIE + CYTOLOGIE LCR
PONCTION LOMBAIRE
↑ APF +/- β-HCG dans le sérum ET/OU le LCR ET/OU cytologie LCR+
OUI
NON
Cf. Tableaux R.2 ou R.3
Suspicion de tumeur germinale non sécrétante ?
Localisation hypothalamique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

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



Surveillance des pinéalocytomes

- Examen clinique annuel
- IRM post-opératoire puis annuelle

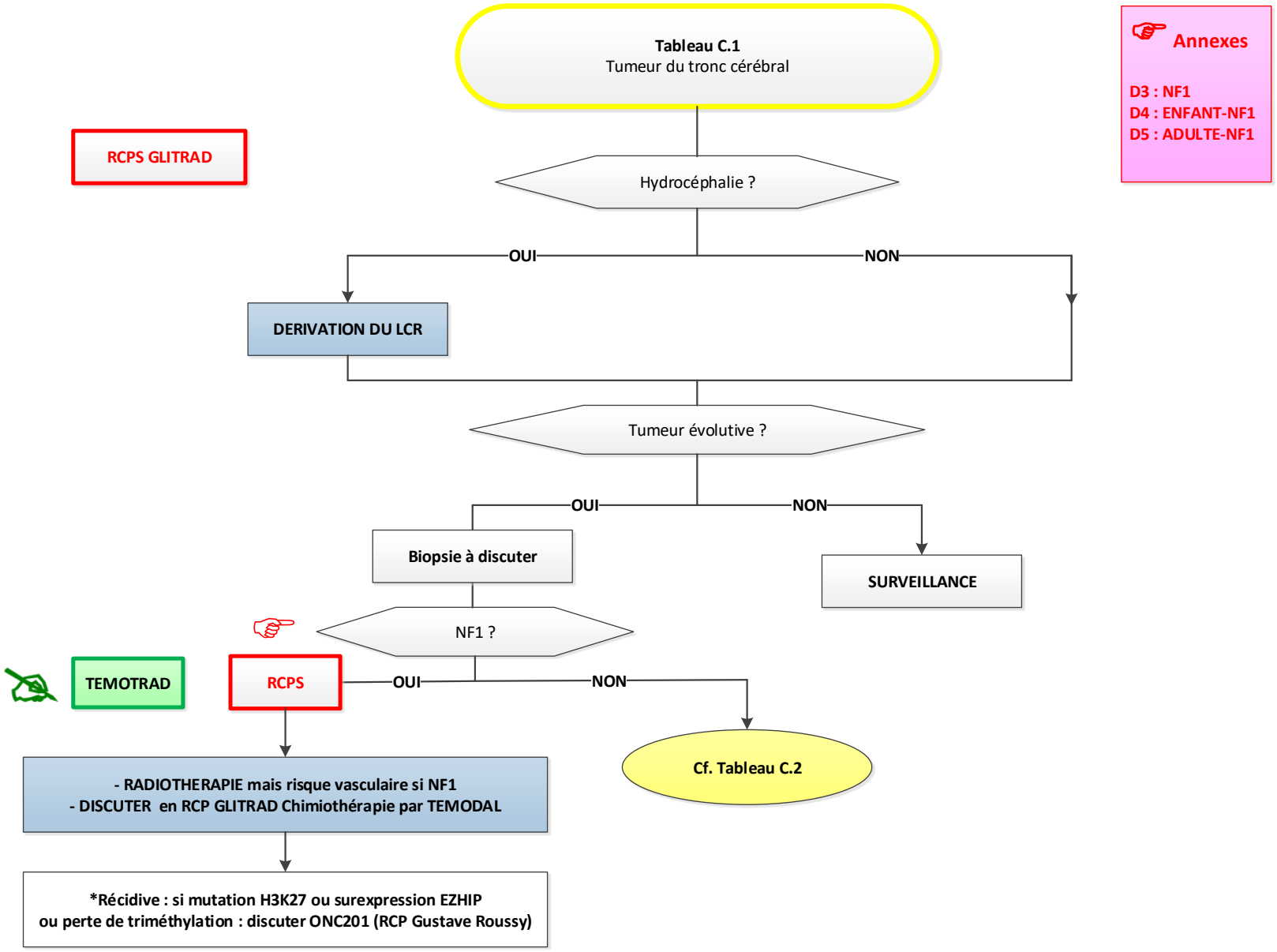
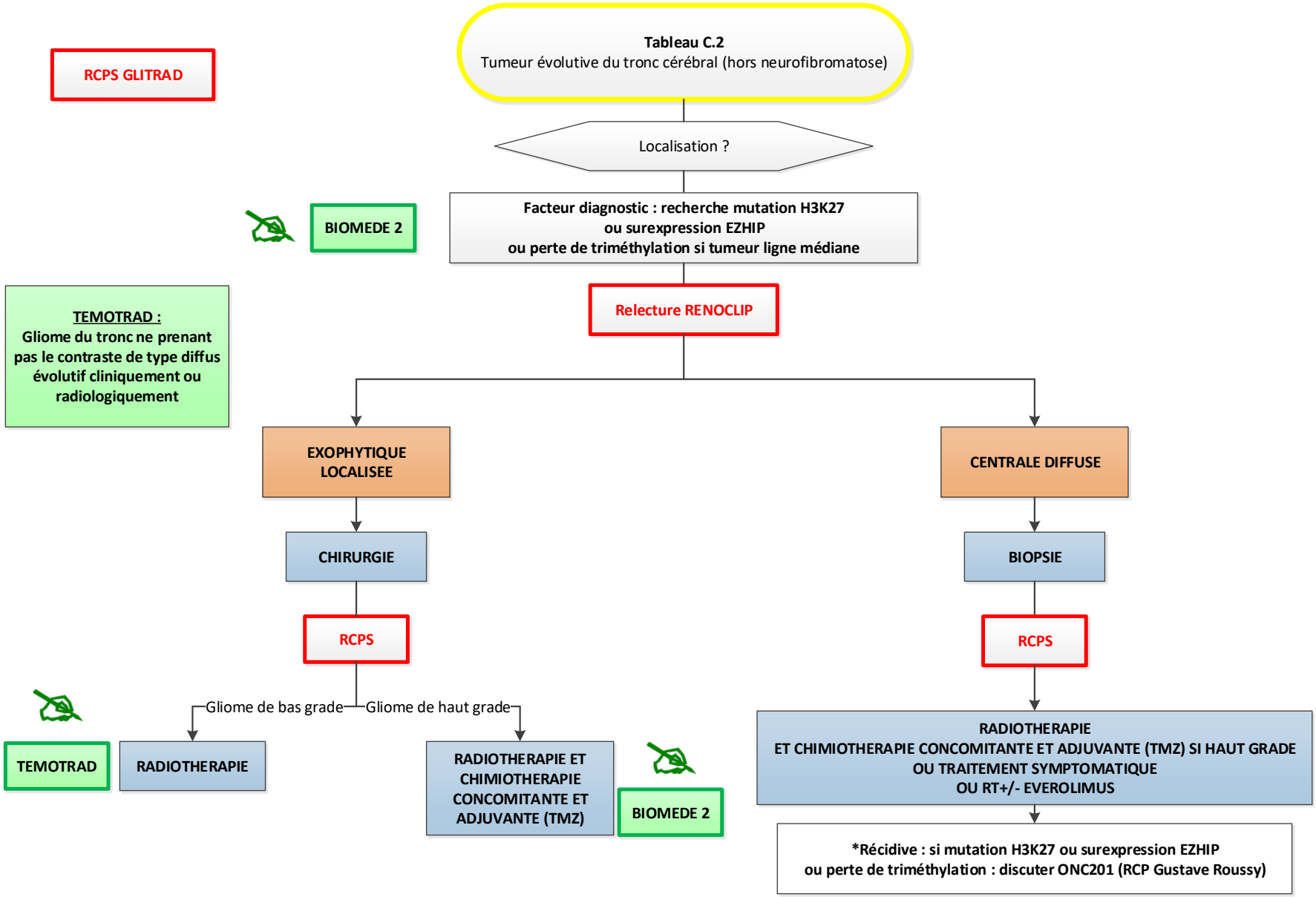


Tableau C.1
Tumeur du tronc cérébral
Annexes
D3 : NF1
D4 : ENFANT-NF1
D5 : ADULTE-NF1
RCPS GLITRAD
Hydrocéphalie ?
OUI
NON
DERIVATION DU LCR
Tumeur évolutive ?
OUI
NON
Biopsie à discuter
SURVEILLANCE
NF1 ?
TEMOTRAD
RCPS
OUI
NON
Cf. Tableau C.2
- RADIOTHERAPIE mais risque vasculaire si NF1
- DISCUTER en RCP GLITRAD Chimiothérapie par TEMODAL
*Récidive : si mutation H3K27 ou surexpression EZHIP
ou perte de triméthylation : discuter ONC201 (RCP Gustave Roussy)


RCPS GLITRAD
Tableau C.2
Tumeur évolutive du tronc cérébral (hors neurofibromatose)
Localisation ?
BIOMEDE 2
Facteur diagnostic : recherche mutation H3K27
ou surexpression EZHIP
ou perte de triméthylation si tumeur ligne médiane
TEMOTRAD :
Gliome du tronc ne prenant pas le contraste de type diffus évolutif cliniquement ou radiologiquement
Relecture RENOCLIP
EXOPHYTIQUE LOCALISEE
CENTRALE DIFFUSE
CHIRURGIE
BIOPSIE
RCPS
RCPS
Gliome de bas grade
Gliome de haut grade
TEMOTRAD
RADIOTHERAPIE
RADIOTHERAPIE ET CHIMIOTHERAPIE CONCOMITANTE ET ADJUVANTE (TMZ)
BIOMEDE 2
RADIOTHERAPIE
ET CHIMIOTHERAPIE CONCOMITANTE ET ADJUVANTE (TMZ) SI HAUT GRADE
OU TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE
OU RT+/- EVEROLIMUS
*Récidive : si mutation H3K27 ou surexpression EZHIP
ou perte de triméthylation : discuter ONC201 (RCP Gustave Roussy)

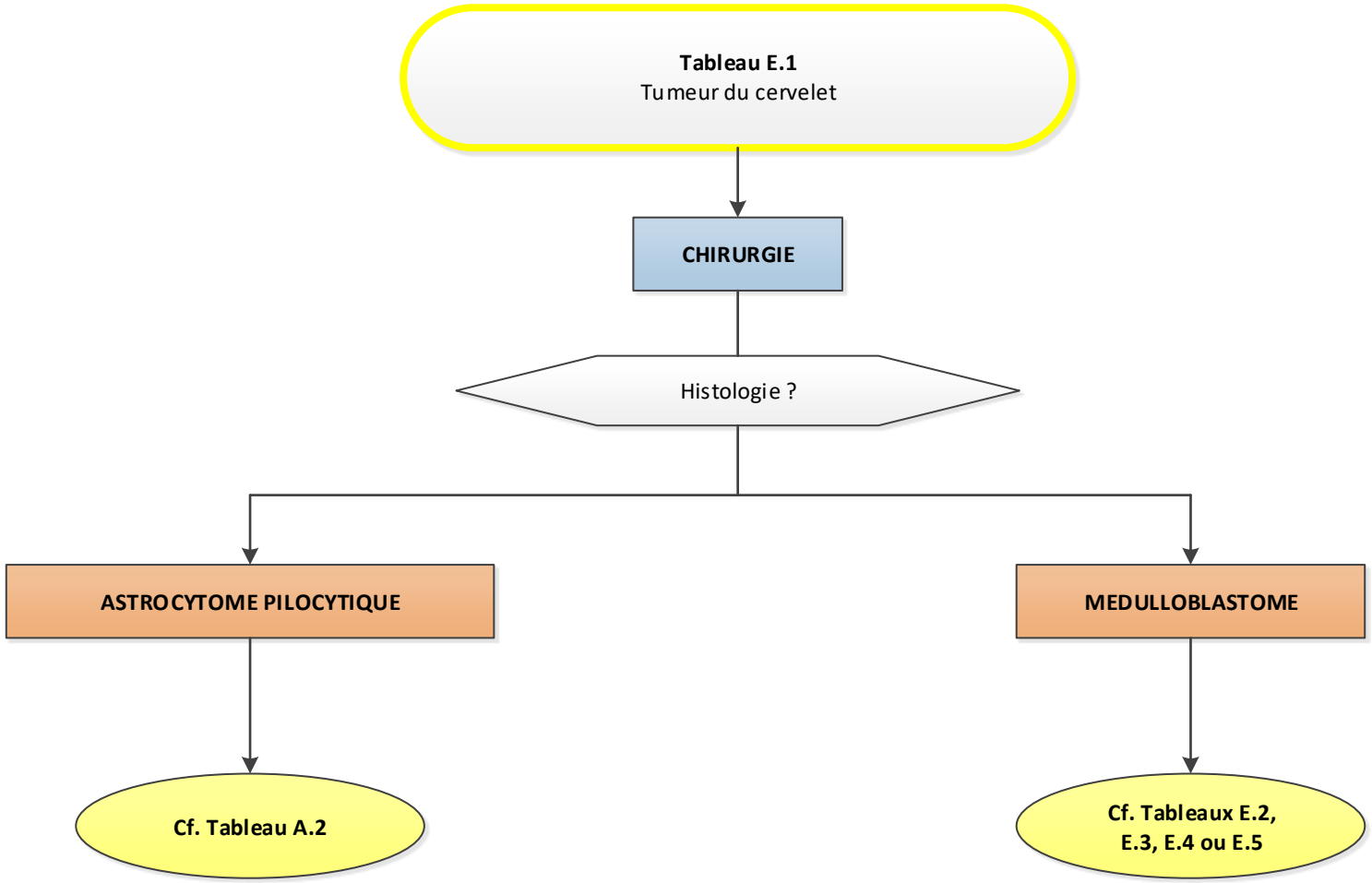


Tableau E.1
Tumeur du cervelet
CHIRURGIE
Histologie ?
ASTROCYTOME PILOCYTIQUE
MEDULLOBLASTOME
Cf. Tableau A.2
Cf. Tableaux E.2, E.3, E.4 ou E.5

Tableau E.2
Médulloblastome non métastatique de l'adulte

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

Haut risque :
Tous les autres cas

RCPS AJA

Exérèse complète ?

OUI

NON

Réintervention possible ?

OUI

NON

CHIRURGIE

Résidu < 1,5 cm² ?

OUI

NON

Si risque standard

RADIOTHERAPIE CRANIOSPINALE
Privilégier TOMOTHERAPIE : ICO Nantes ou Quimper ou Caen

Si haut risque

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

RCPS AJA

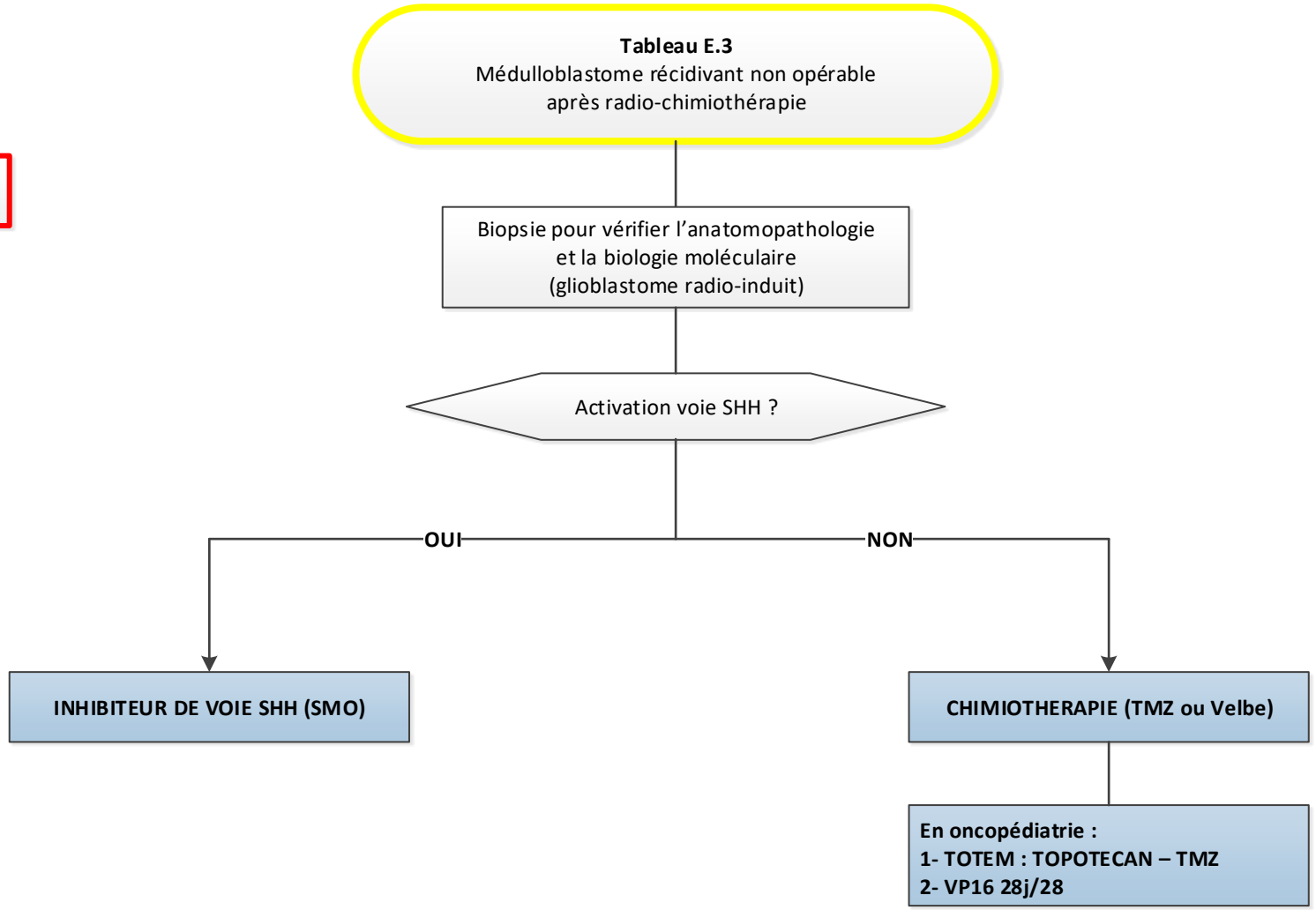


Tableau E.3
Médulloblastome récidivant non opérable
après radio-chimiothérapie
Biopsie pour vérifier l'anatomopathologie
et la biologie moléculaire
(glioblastome radio-induit)
Activation voie SHH ?
OUI
NON
INHIBITEUR DE VOIE SHH (SMO)
CHIMIOTHERAPIE (TMZ ou Velbe)
En oncopédiatrie :
1- TOTEM : TOPOTECAN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

Tableau E.4
Médulloblastome métastatique

RCPS AJA

BIOPSIE

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

OPTION : Autogreffe chez l'enfant

Surveillance des médulloblastomes desmoplasiques métastatiques

- Examen clinique et IRM craniospinale biannuels

II AUTRES TUMEURS

G - TUMEURS MENINGEES

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

H - TUMEURS HYPOPHYSAIRES

- 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

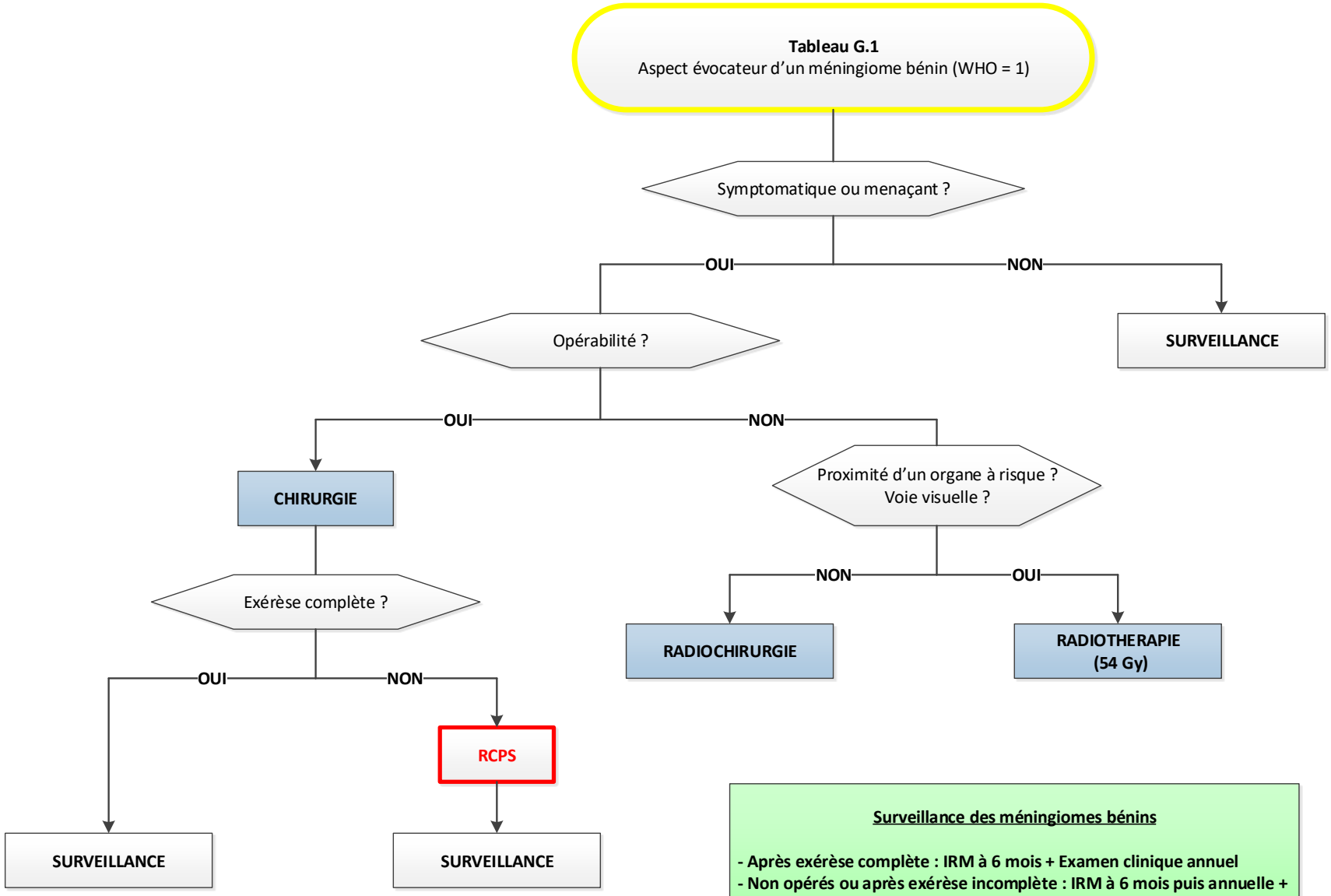
M - TUMEURS METASTATIQUES

- 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

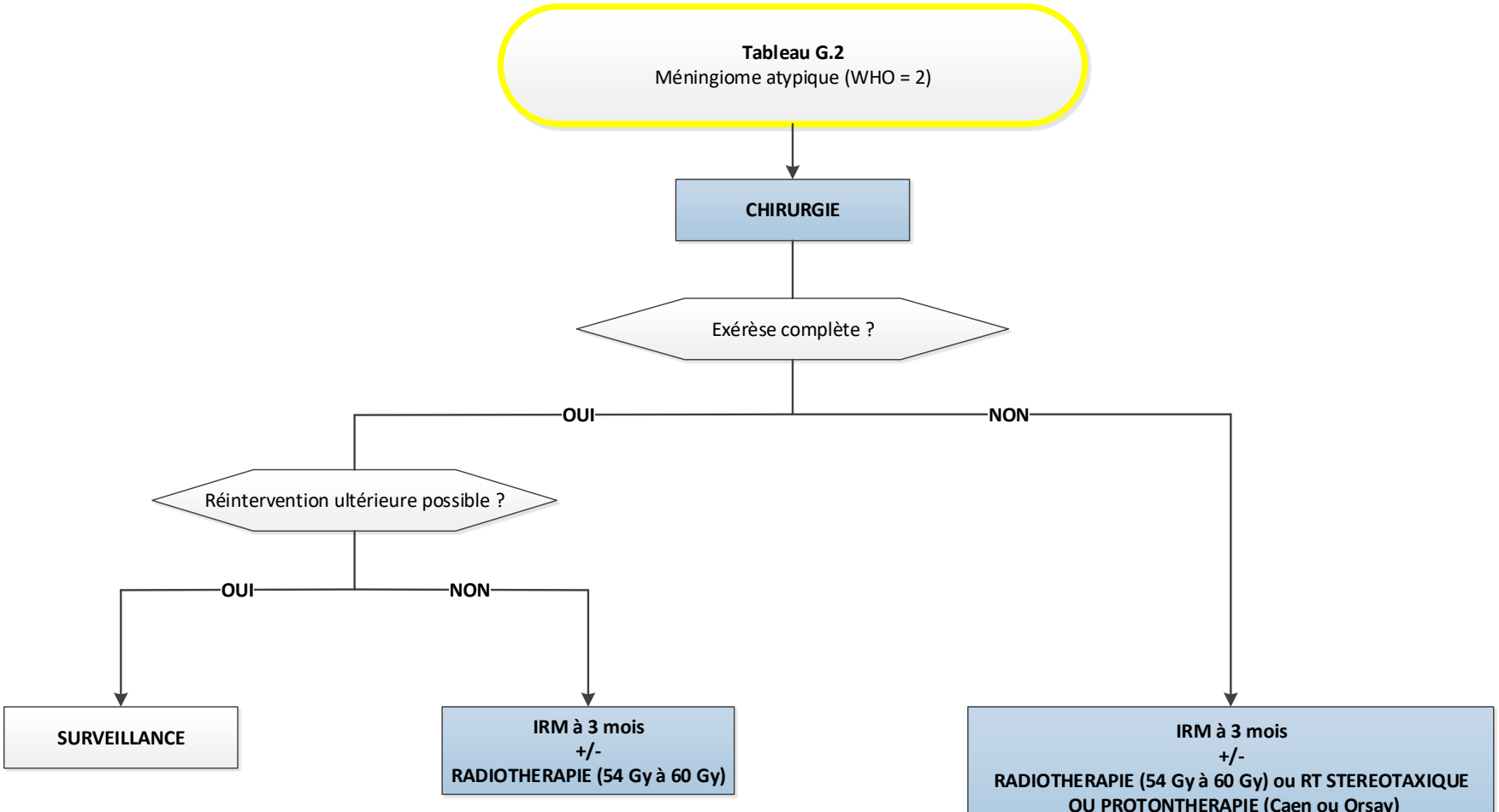
Tableau G.1
Aspect évocateur d'un méningiome bénin (WHO = 1)



Surveillance des méningiomes bénins

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

Tableau G.2
Méningiome atypique (WHO = 2)



Surveillance des méningiomes atypiques

- Examen clinique annuel
- IRM à 6 mois puis annuelle

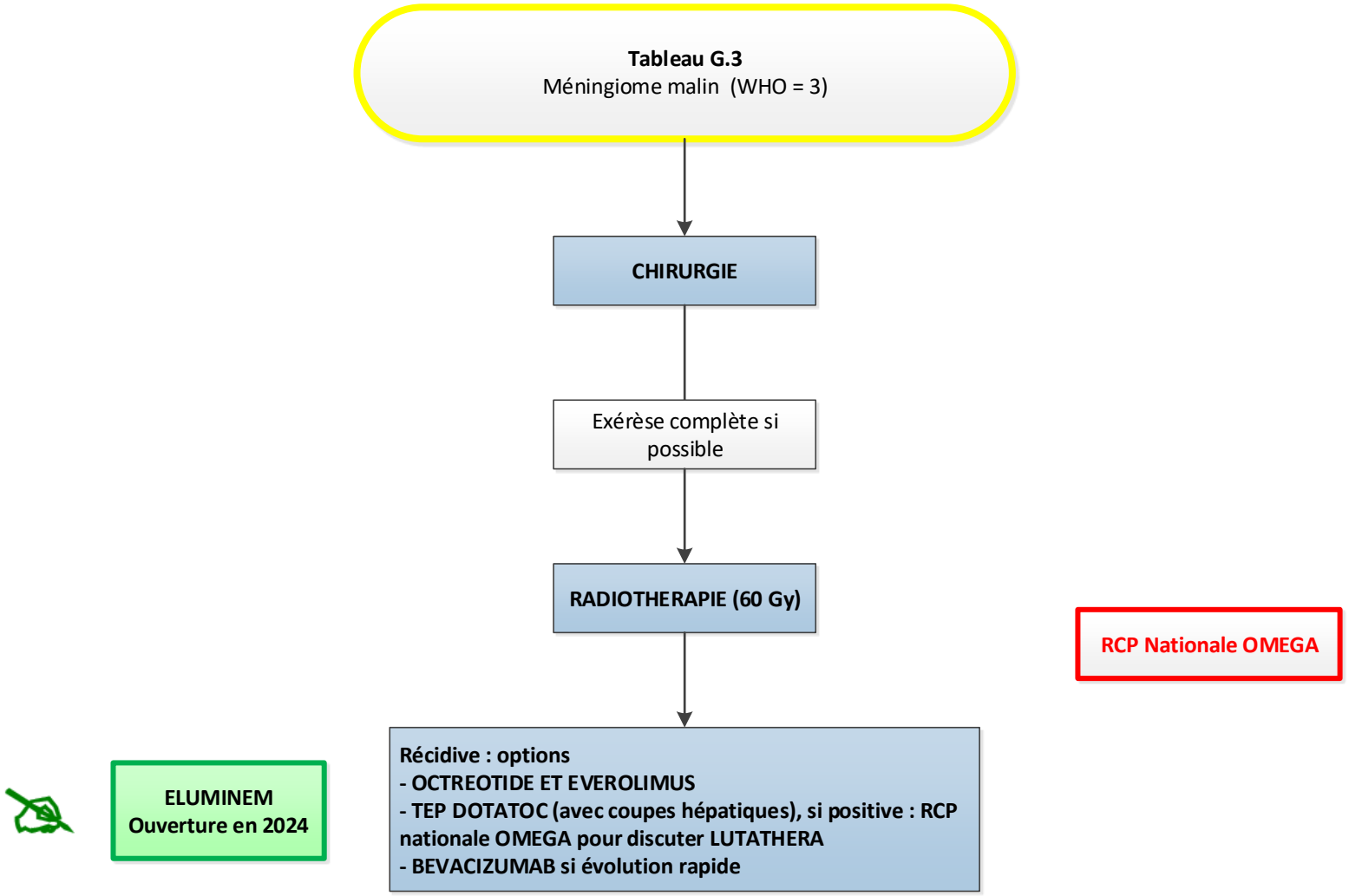
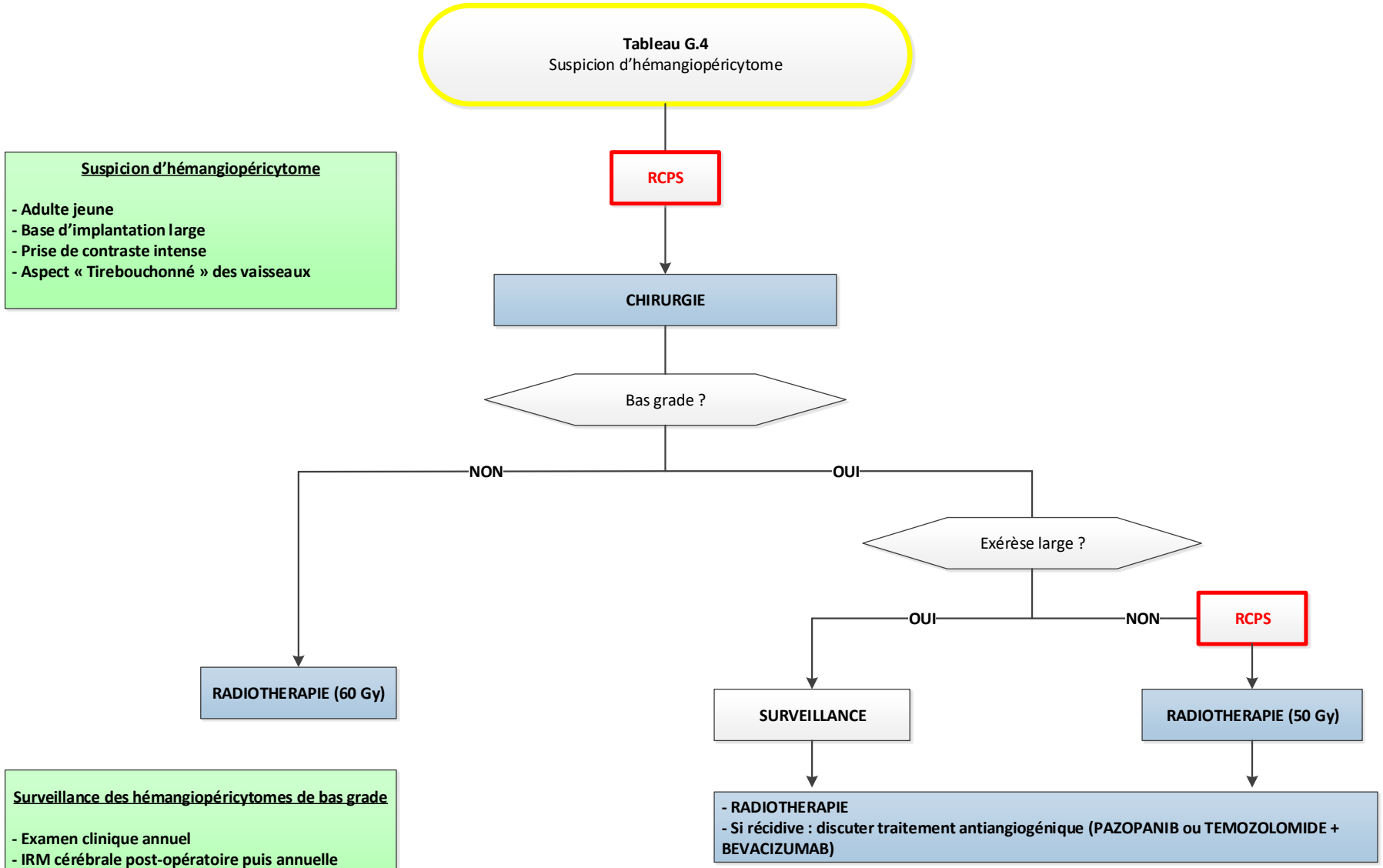


Tableau G.3
Méningiome malin (WHO = 3)
CHIRURGIE
Exérèse complète si possible
RADIOTHERAPIE (60 Gy)
Récidive : options
- OCTREOTIDE ET EVEROLIMUS
- TEP DOTATOC (avec coupes hépatiques), si positive : RCP nationale OMEGA pour discuter LUTATHERA
- BEVACIZUMAB si évolution rapide
RCP Nationale OMEGA
ELUMINEM
Ouverture en 2024

Tableau G.4
Suspicion d'hémangiopéricytome



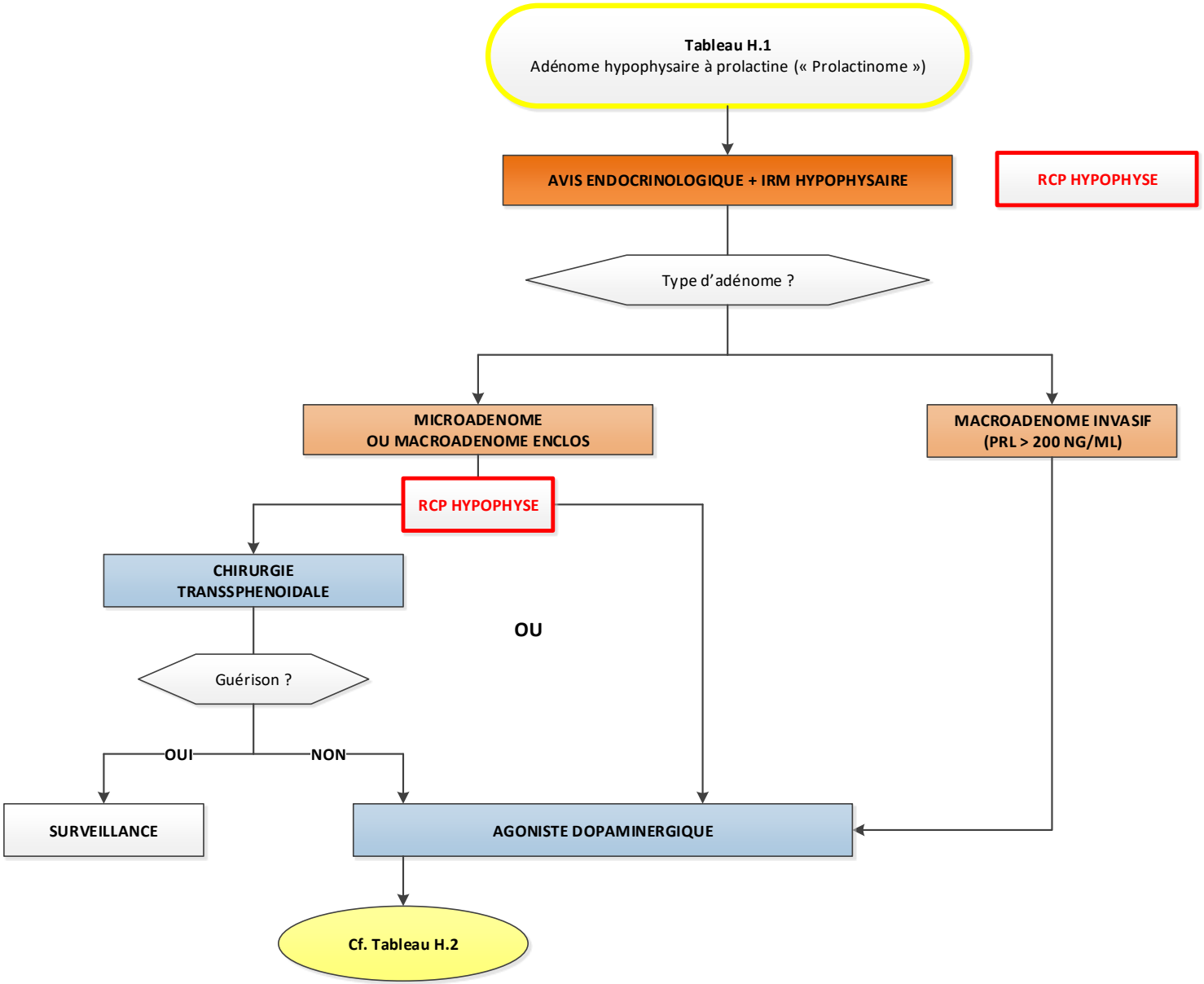
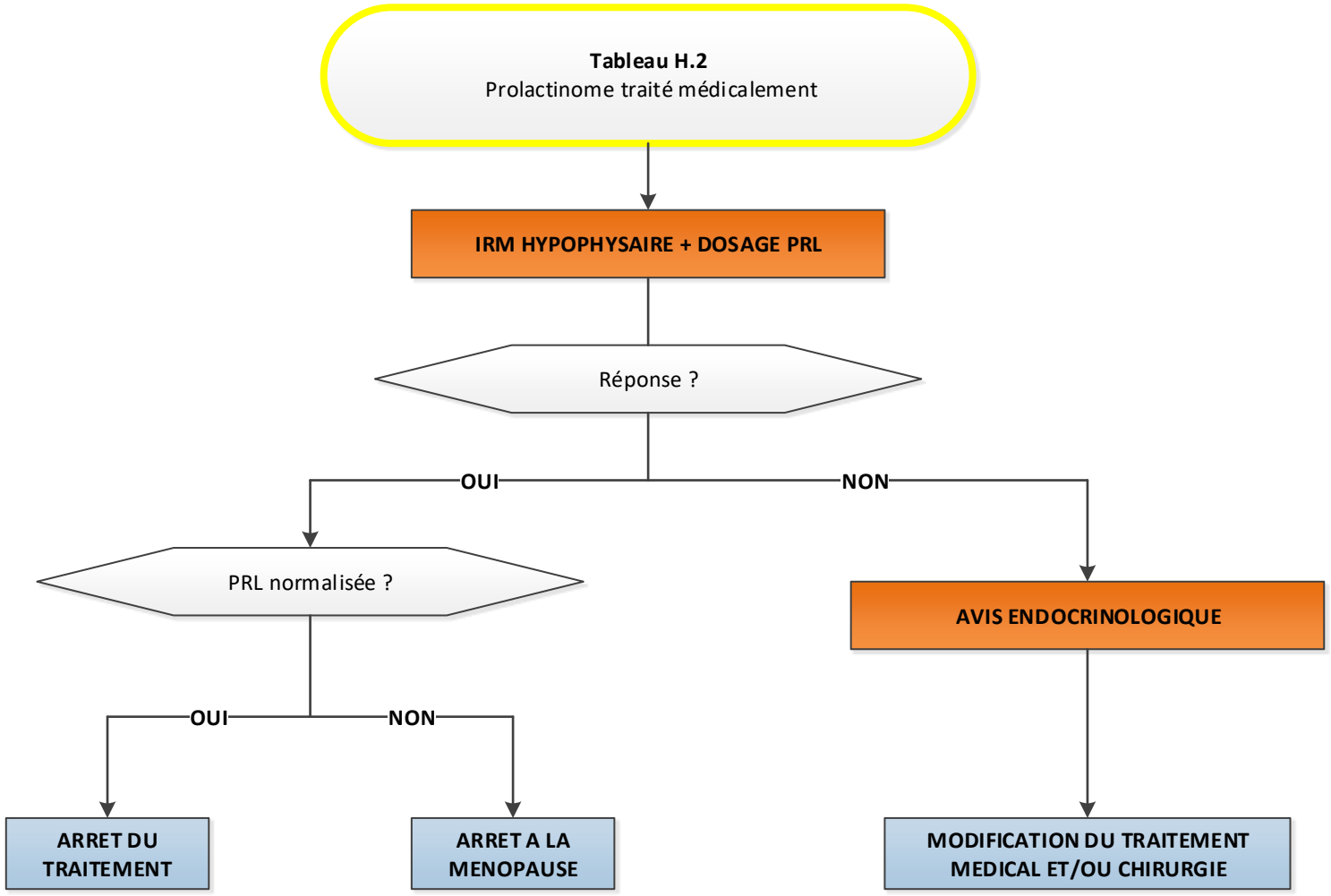


Tableau H.1
Adénome hypophysaire à prolactine (« Prolactinome »)
AVIS ENDOCRINOLOGIQUE + IRM HYPOPHYSAIRE
RCP HYPOPHYSE
Type d'adénome ?
MICROADENOME
OU MACROADENOME ENCLOS
MACROADENOME INVASIF
(PRL > 200 NG/ML)
RCP HYPOPHYSE
CHIRURGIE
TRANSSPHENOIDALE
OU
Guérison ?
OUI
NON
SURVEILLANCE
AGONISTE DOPAMINERGIQUE
Cf. Tableau H.2

Tableau H.2
Prolactinome traité médicalement



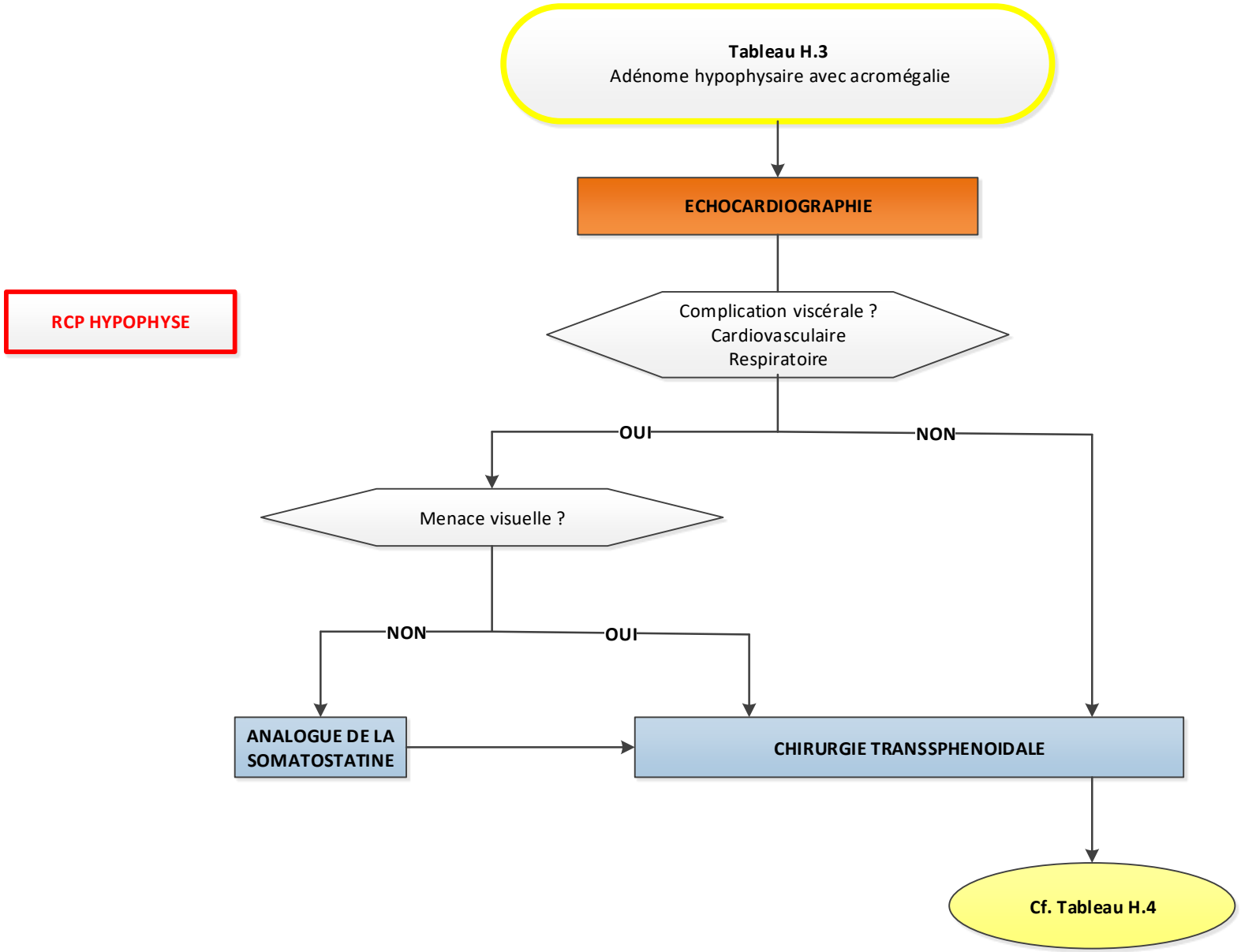


Tableau H.3
Adénome hypophysaire avec acromégalie
ECHOCARDIOGRAPHIE
RCP HYPOPHYSE
Complication viscérale ?
Cardiovasculaire
Respiratoire
OUI
NON
Menace visuelle ?
NON
OUI
ANALOGUE DE LA SOMATOSTATINE
CHIRURGIE TRANSSPHENOIDALE
Cf. Tableau H.4

Tableau H.4
Acromégalie opérée

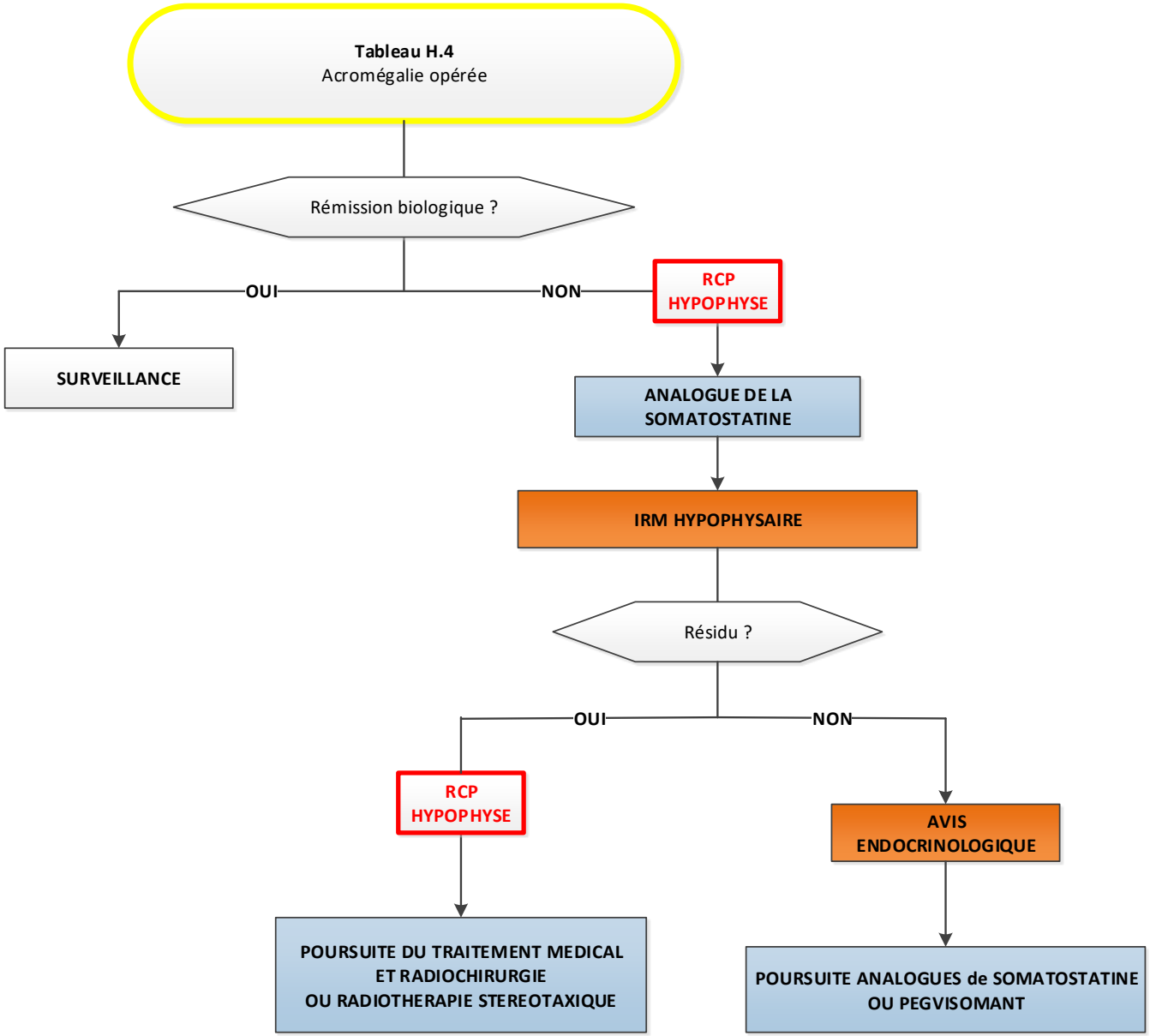


Tableau H.5
Adénome hypophysaire et maladie de Cushing

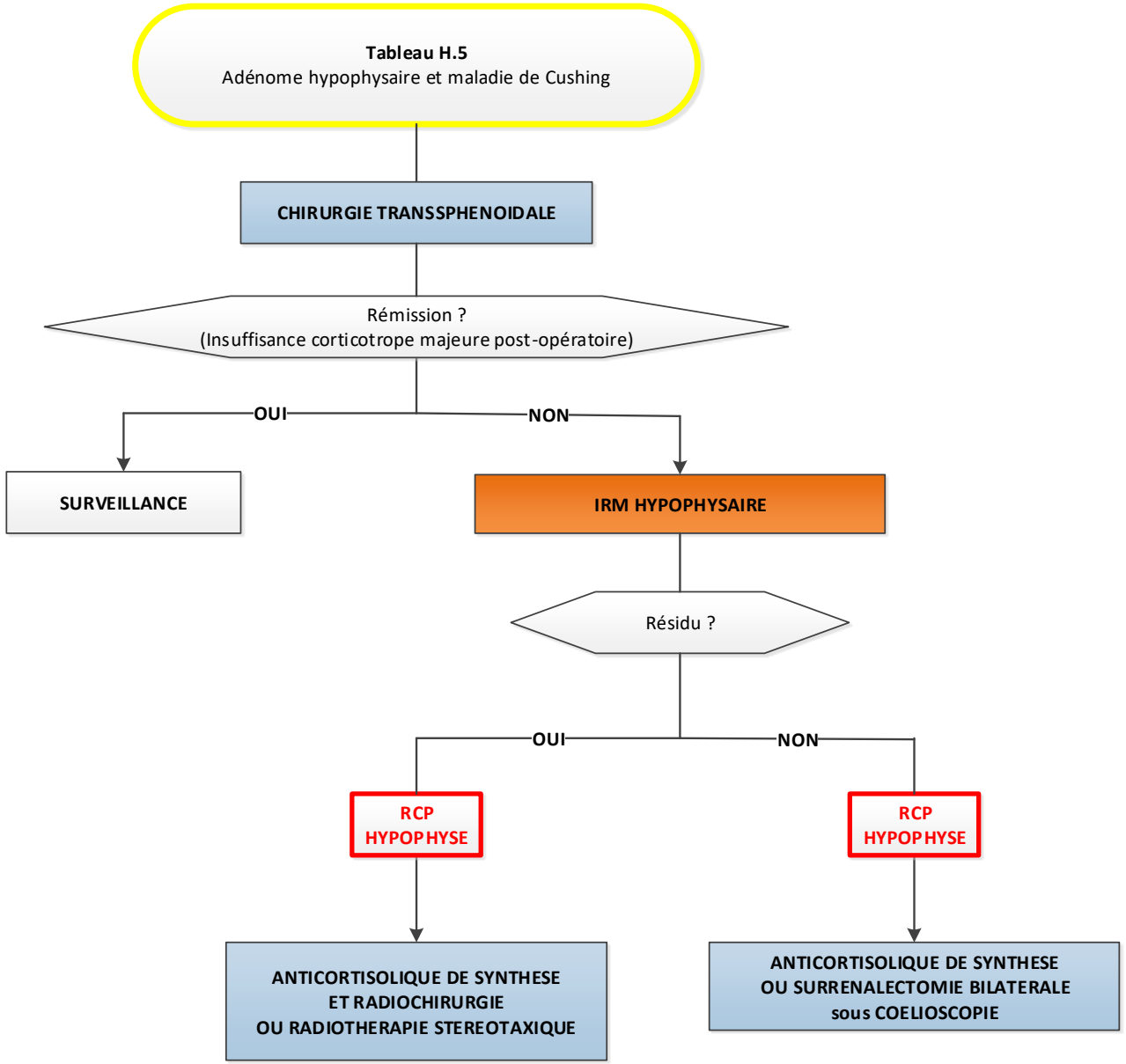


Tableau H.6
Maladie de Cushing récidivante

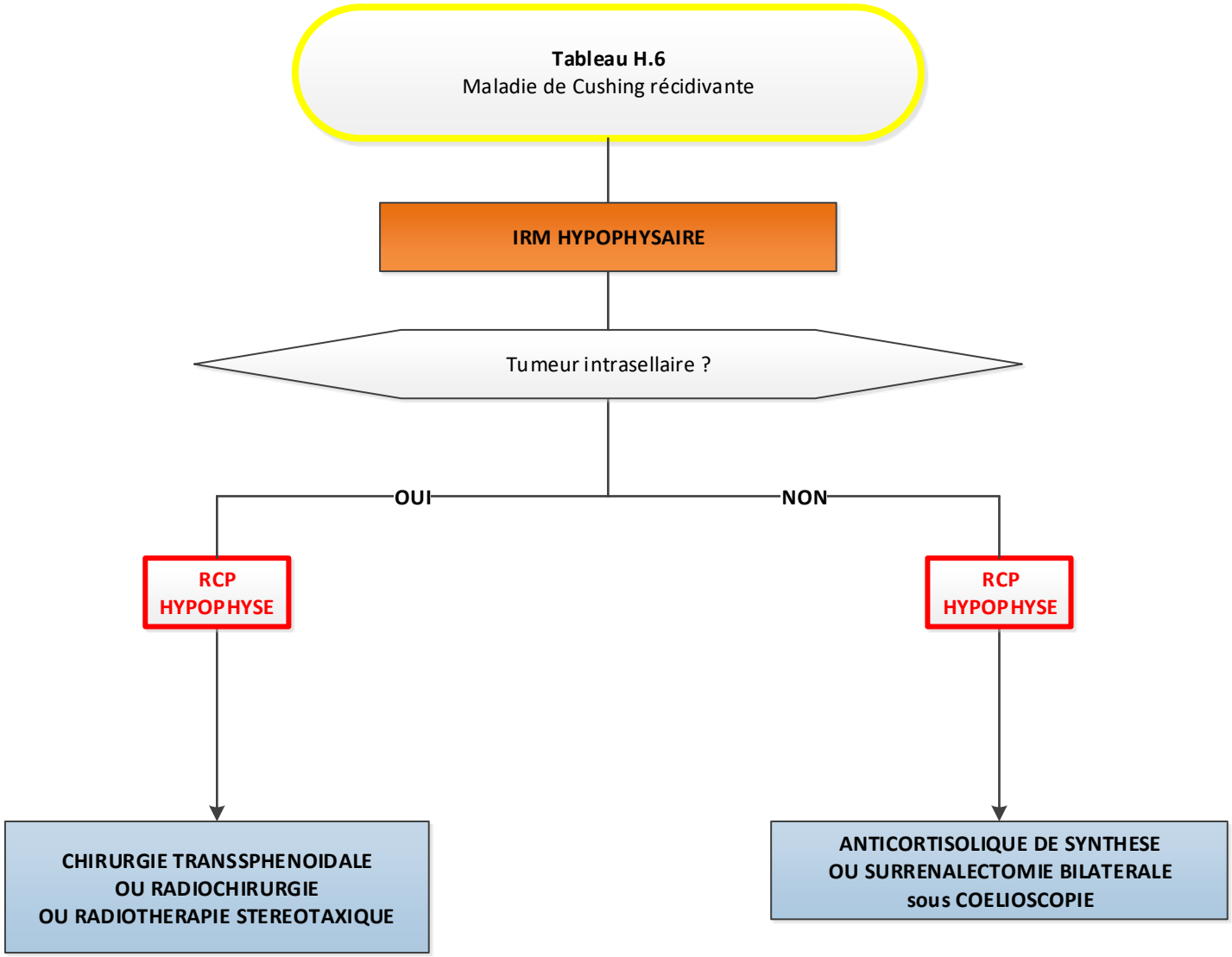


Tableau H.7
Adénome hypophysaire non fonctionnel avec troubles visuels

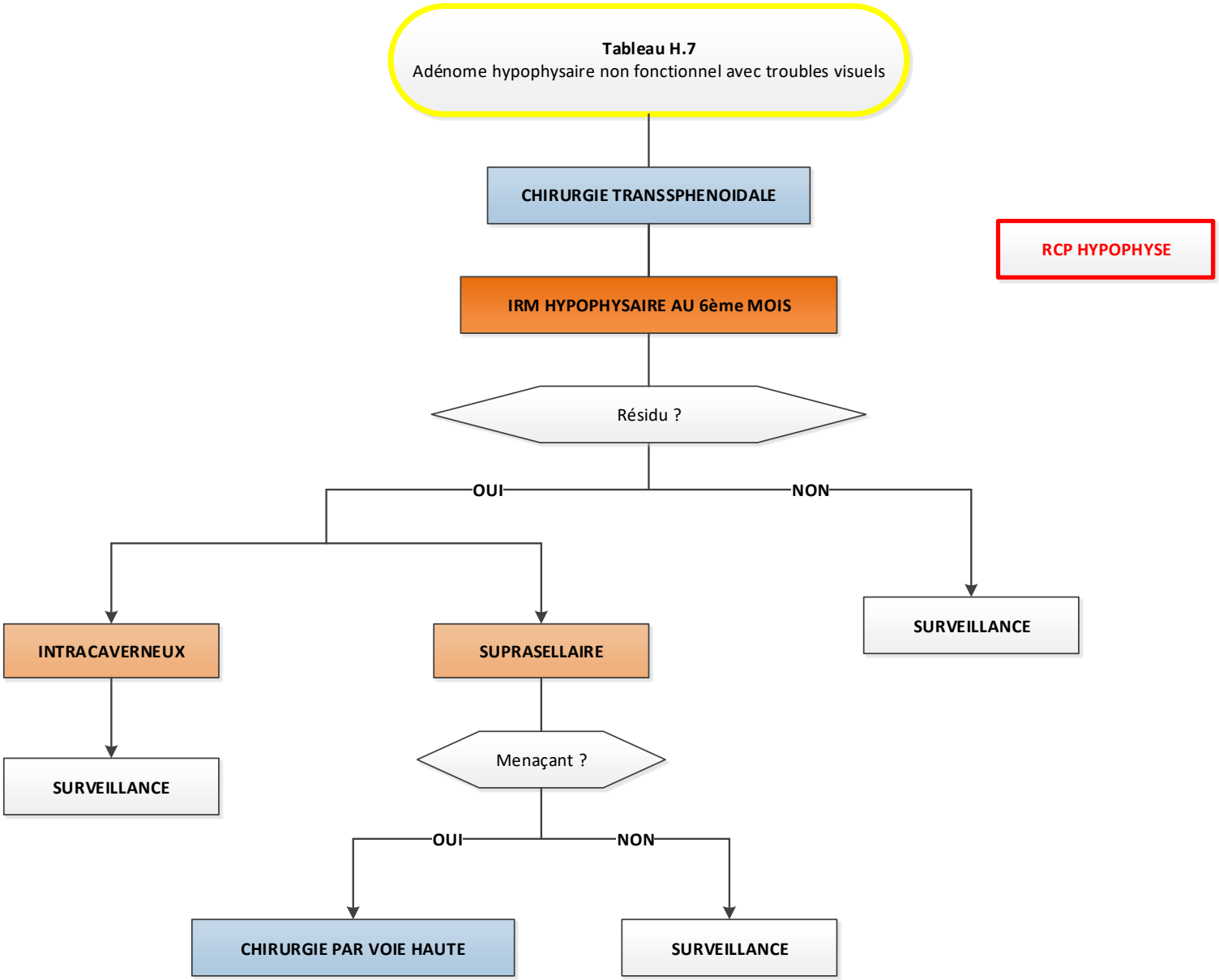


Tableau H.8
Adénome hypophysaire non fonctionnel récidivant évolutif

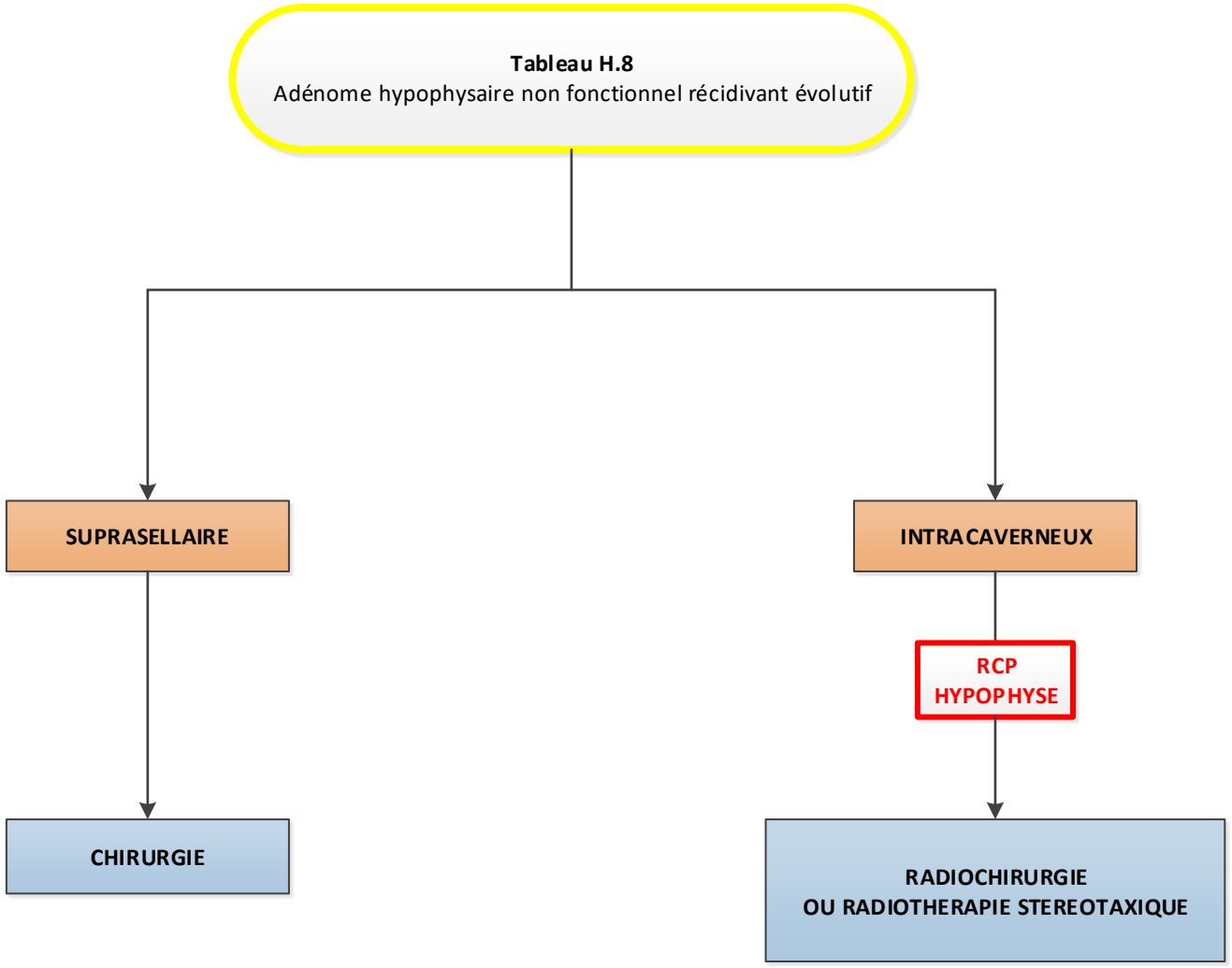
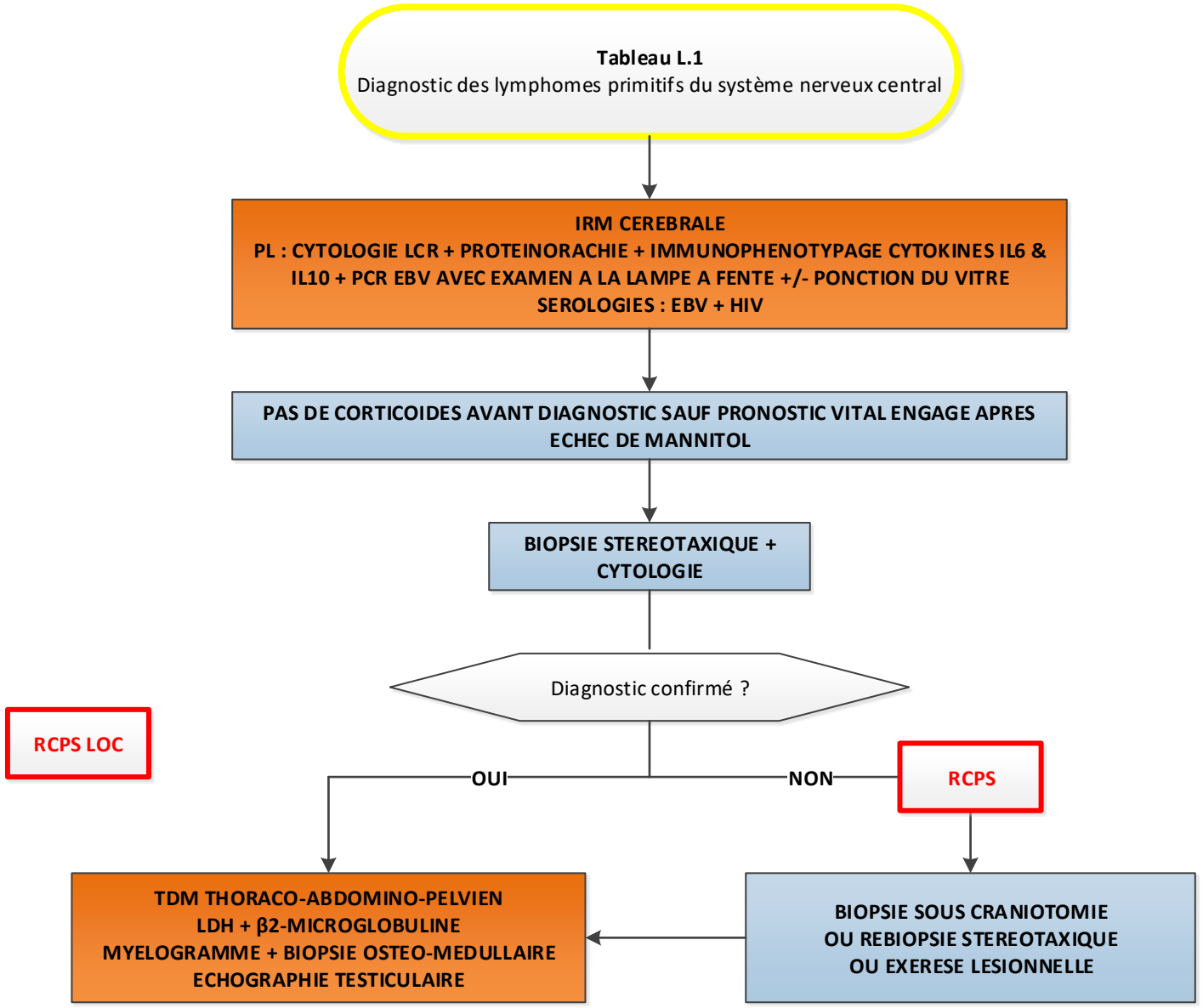


Tableau L.1
Diagnostic des lymphomes primitifs du système nerveux central



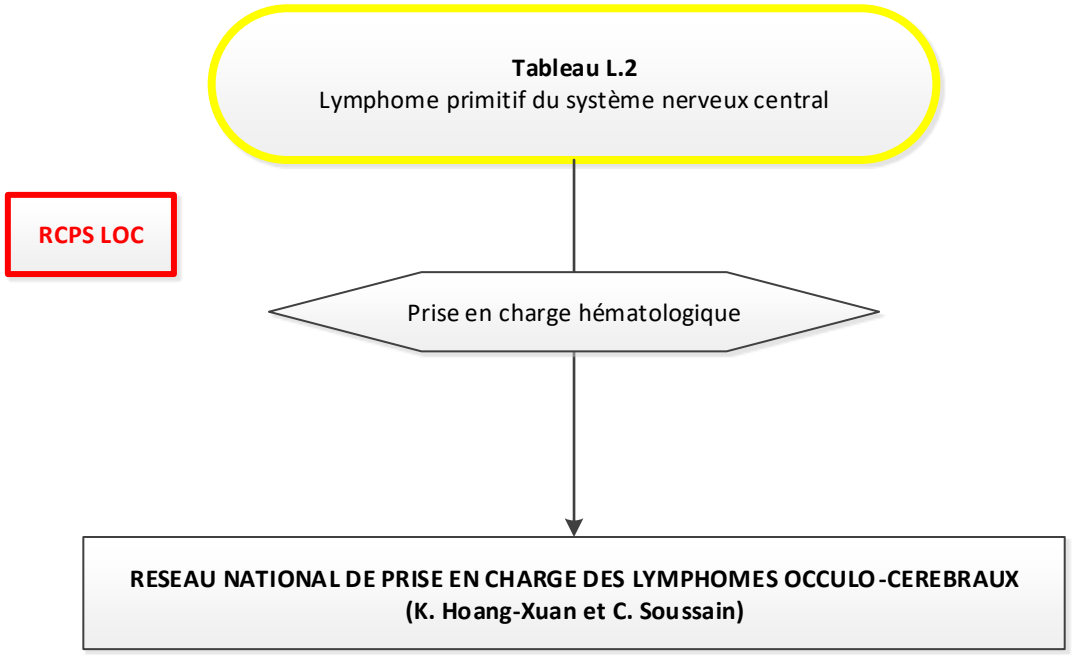


Tableau L.2
Lymphome primitif du système nerveux central
RCPS LOC
Prise en charge hématologique
RESEAU NATIONAL DE PRISE EN CHARGE DES LYMPHOMES OCCULO-CEREBRAUX
(K. Hoang-Xuan et C. Soussain)

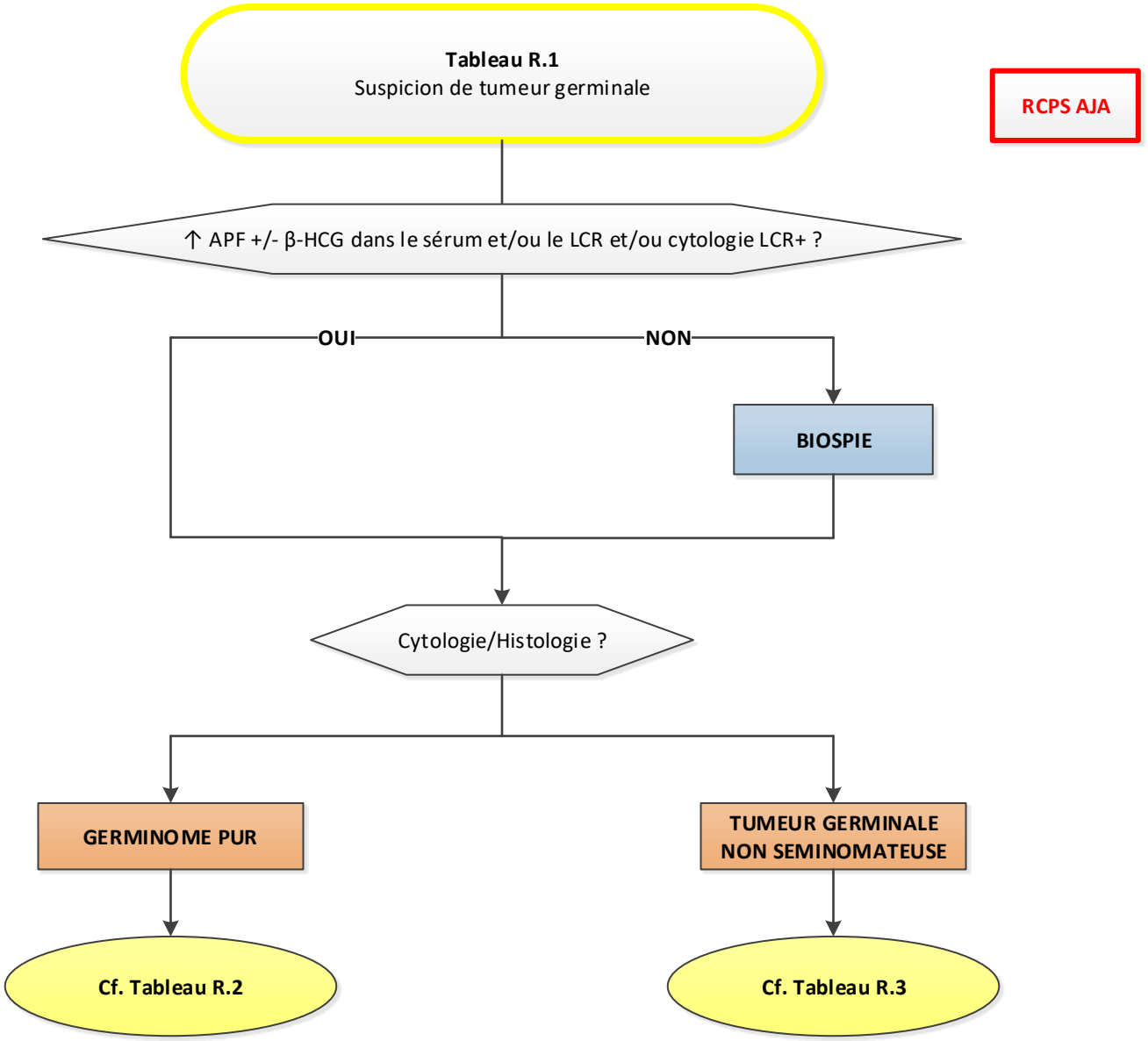


Tableau R.1
Suspicion de tumeur germinale
RCPS AJA
↑ APF +/- β-HCG dans le sérum et/ou le LCR et/ou cytologie LCR+ ?
OUI
NON
BIOSPIE
Cytologie/Histologie ?
GERMINOME PUR
TUMEUR GERMINALE NON SEMINOMATEUSE
Cf. Tableau R.2
Cf. Tableau R.3

Tableau R.2
Germinome pur de l'adulte

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

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

RCPS NATIONALE AJA

Extension méningée et/ou LCR ?

OUI

RADIOTHERAPIE :
- LIT TUMORAL ET SITES METASTATIQUES (40 Gy)
- CRANIOSPINALE (24 Gy)
Privilégier TOMOTHERAPIE : ICO Nantes ou Quimper ou Caen

NON

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

<u>Surveillance des germinomes</u>

- 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

RCPS NATIONALE AJA

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

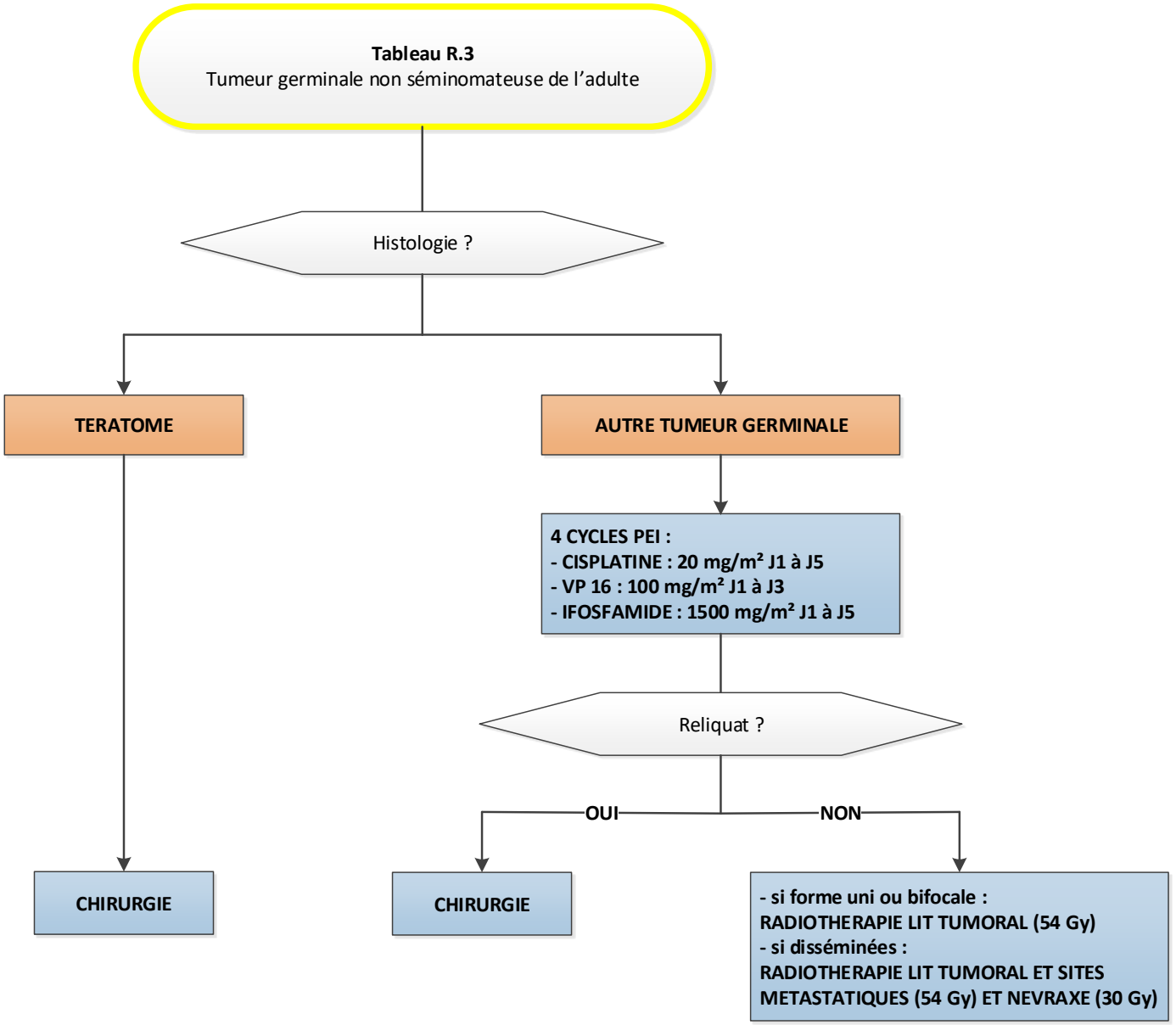
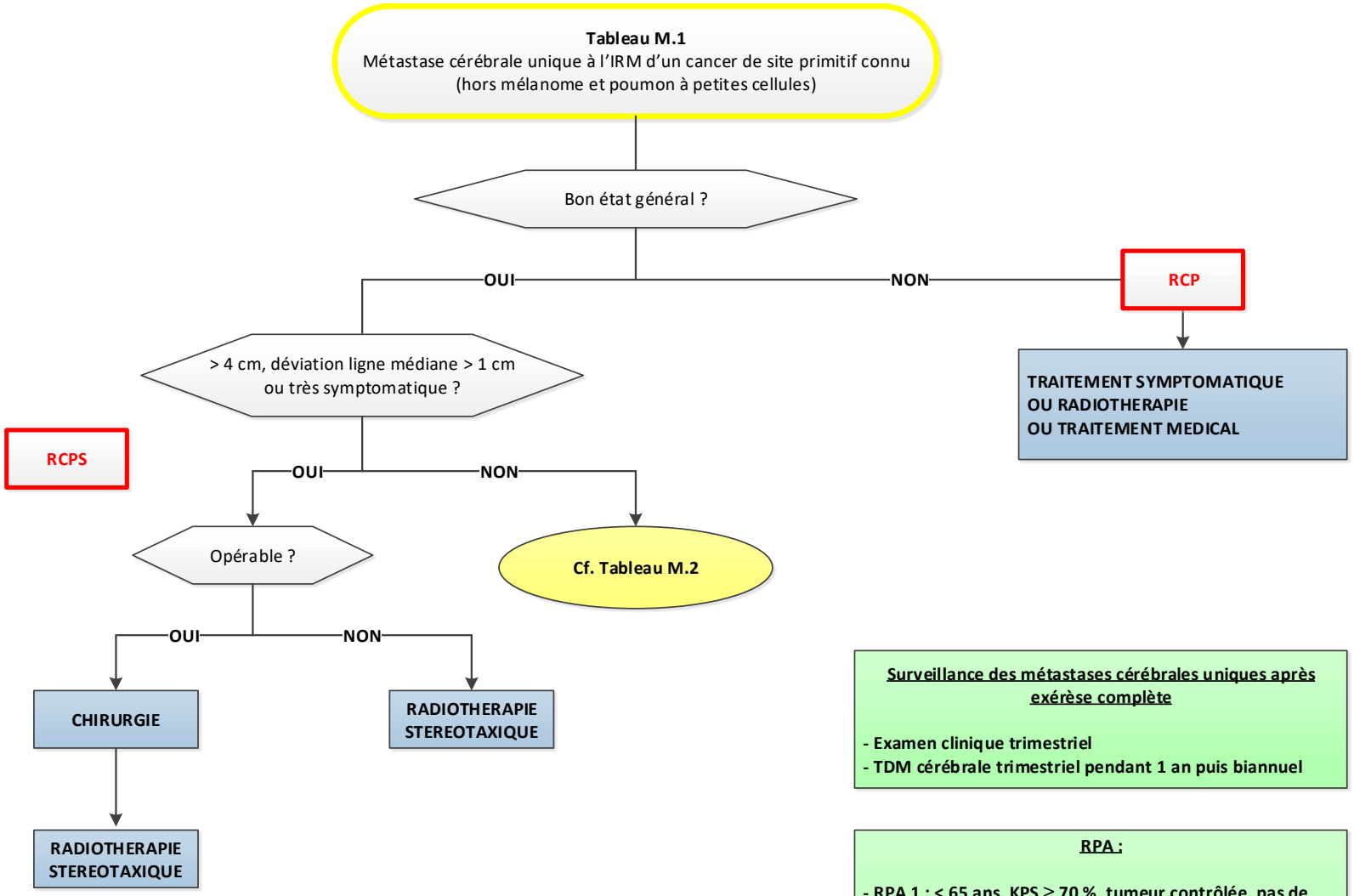


Tableau M.1
Métastase cérébrale unique à l'IRM d'un cancer de site primitif connu
(hors mélanome et poumon à petites cellules)



Surveillance des métastases cérébrales uniques après exérèse complète

- Examen clinique trimestriel
- TDM cérébrale trimestriel pendant 1 an puis biannuel

RPA :

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

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

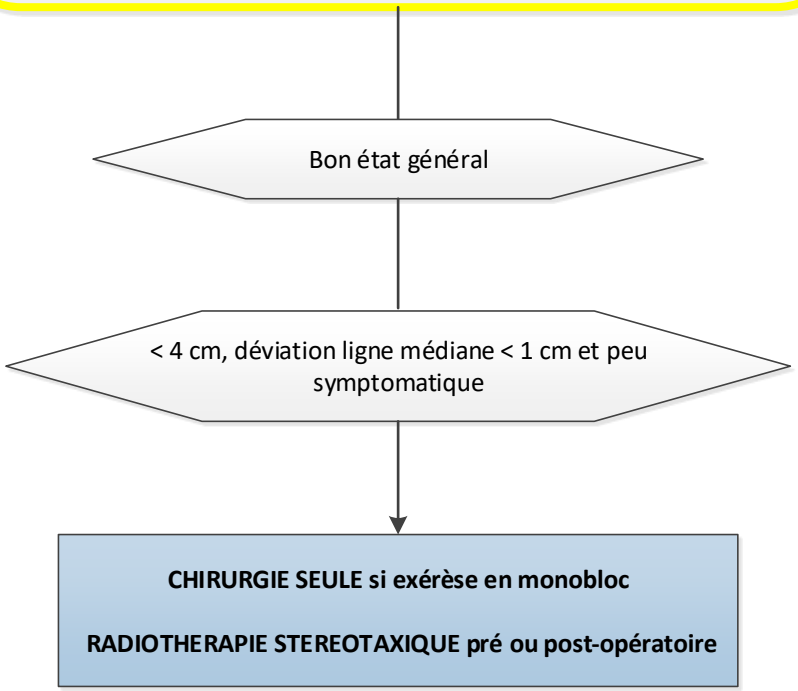
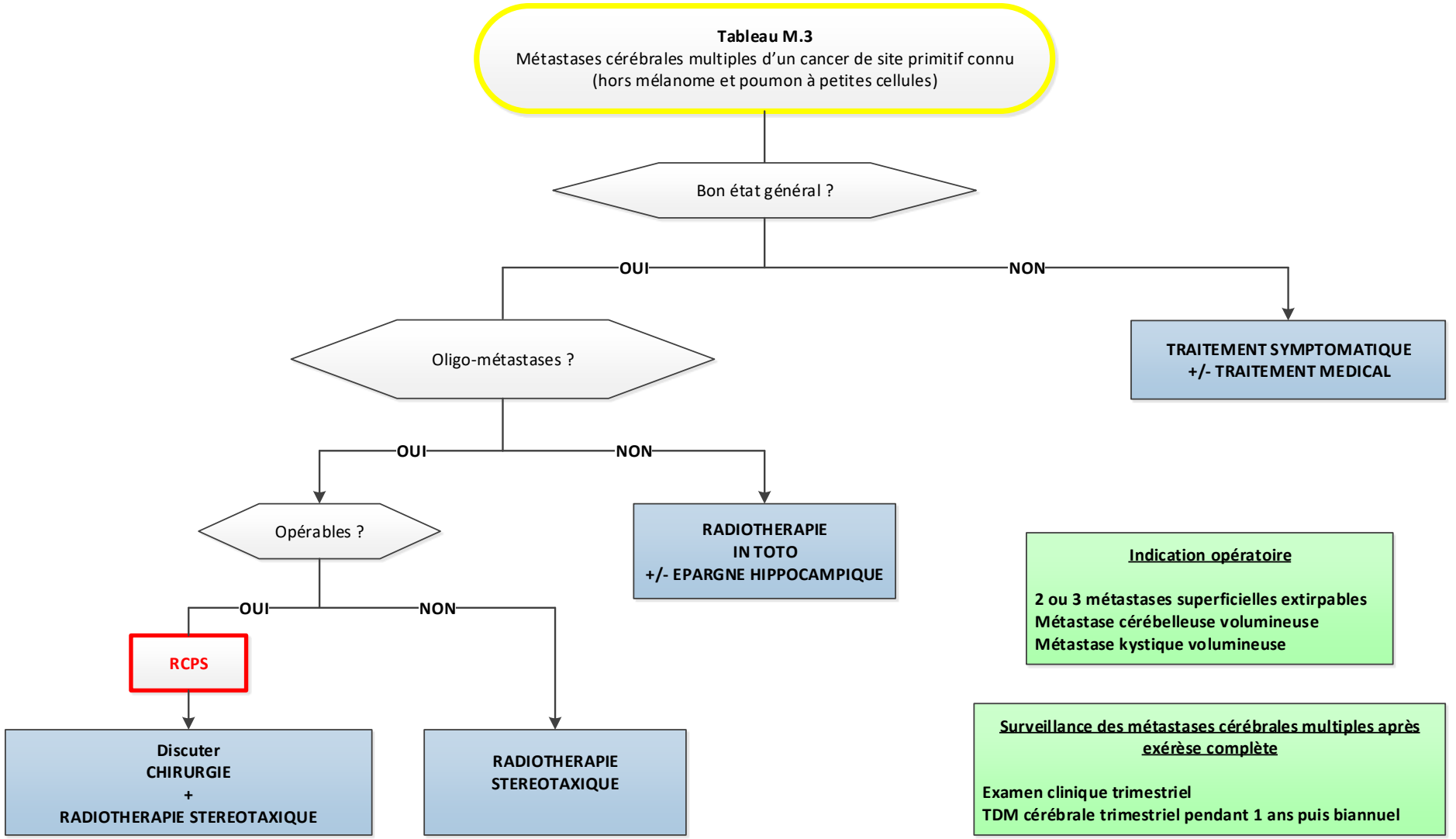


Tableau M.3
Métastases cérébrales multiples d'un cancer de site primitif connu
(hors mélanome et poumon à petites cellules)



Indication opératoire

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

Surveillance des métastases cérébrales multiples après exérèse complète

Examen clinique trimestriel
TDM cérébrale trimestriel pendant 1 ans puis biannuel

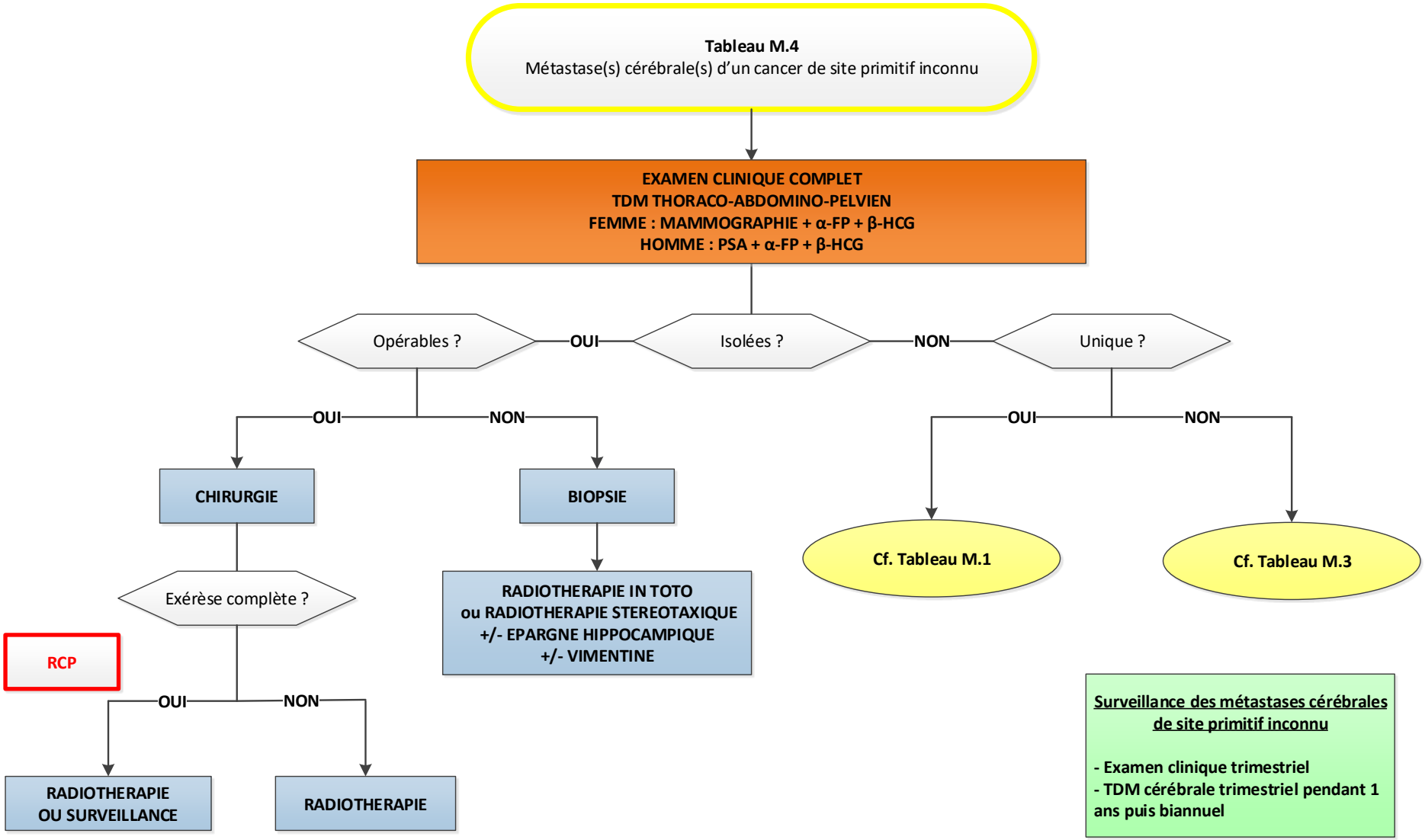


Tableau M.4
Métastase(s) cérébrale(s) d'un cancer de site primitif inconnu
EXAMEN CLINIQUE COMPLET
TDM THORACO-ABDOMINO-PELVIEN
FEMME : MAMMOGRAPHIE + α-FP + β-HCG
HOMME : PSA + α-FP + β-HCG
Opérables ?
OUI
Isolées ?
NON
Unique ?
OUI
NON
OUI
NON
CHIRURGIE
BIOPSIE
Cf. Tableau M.1
Cf. Tableau M.3
Exérèse complète ?
RADIOTHERAPIE IN TOTO
ou RADIOTHERAPIE STEREOTAXIQUE
+/- EPARGNE HIPPOCAMPIQUE
+/- VIMENTINE
RCP
OUI
NON
RADIOTHERAPIE
OU SURVEILLANCE
RADIOTHERAPIE
Surveillance des métastases cérébrales de site primitif inconnu
- Examen clinique trimestriel
- TDM cérébrale trimestriel pendant 1 ans puis biannuel

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

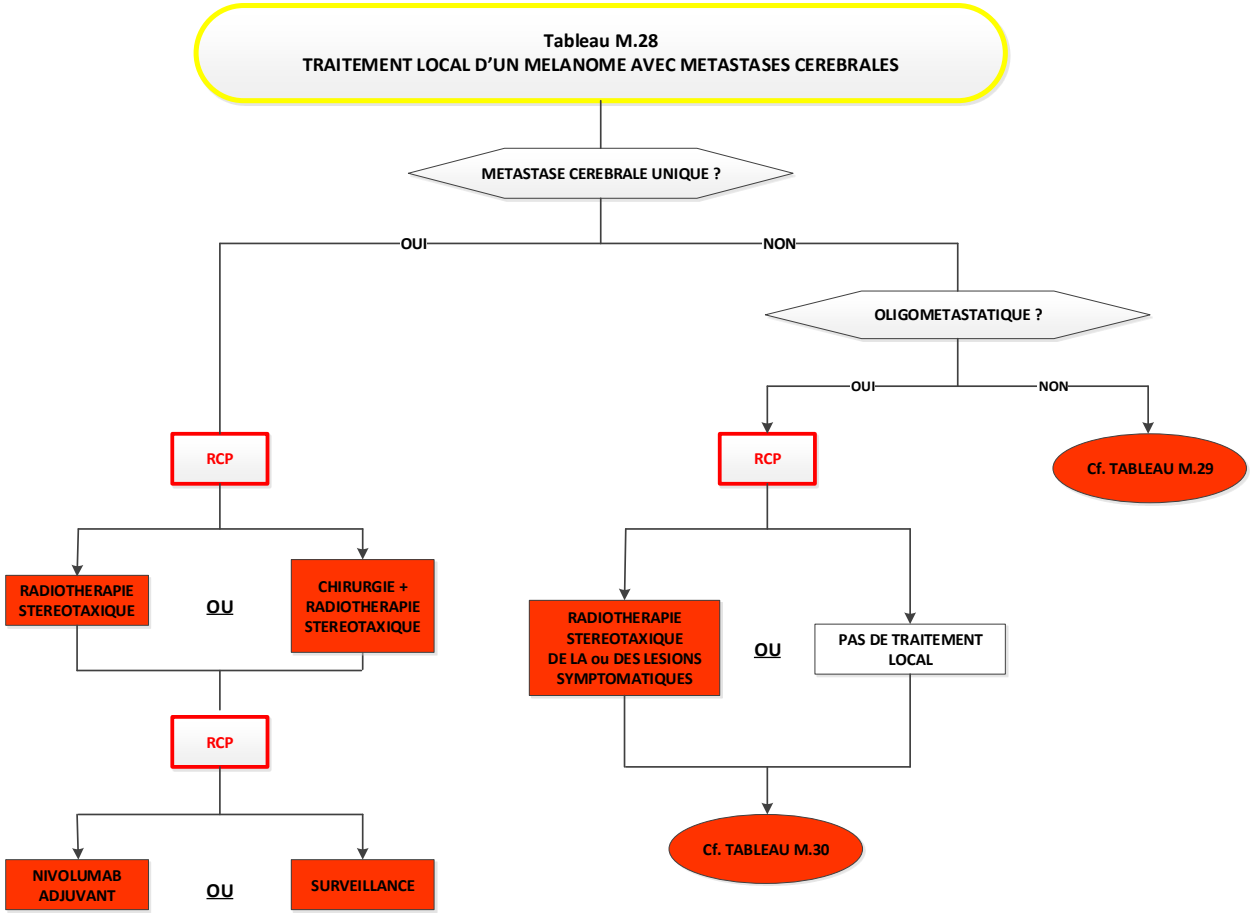


Tableau M.29
TRAITEMENT SYSTEMIQUE D'UN MELANOME AVEC METASTASES CEREBRALES

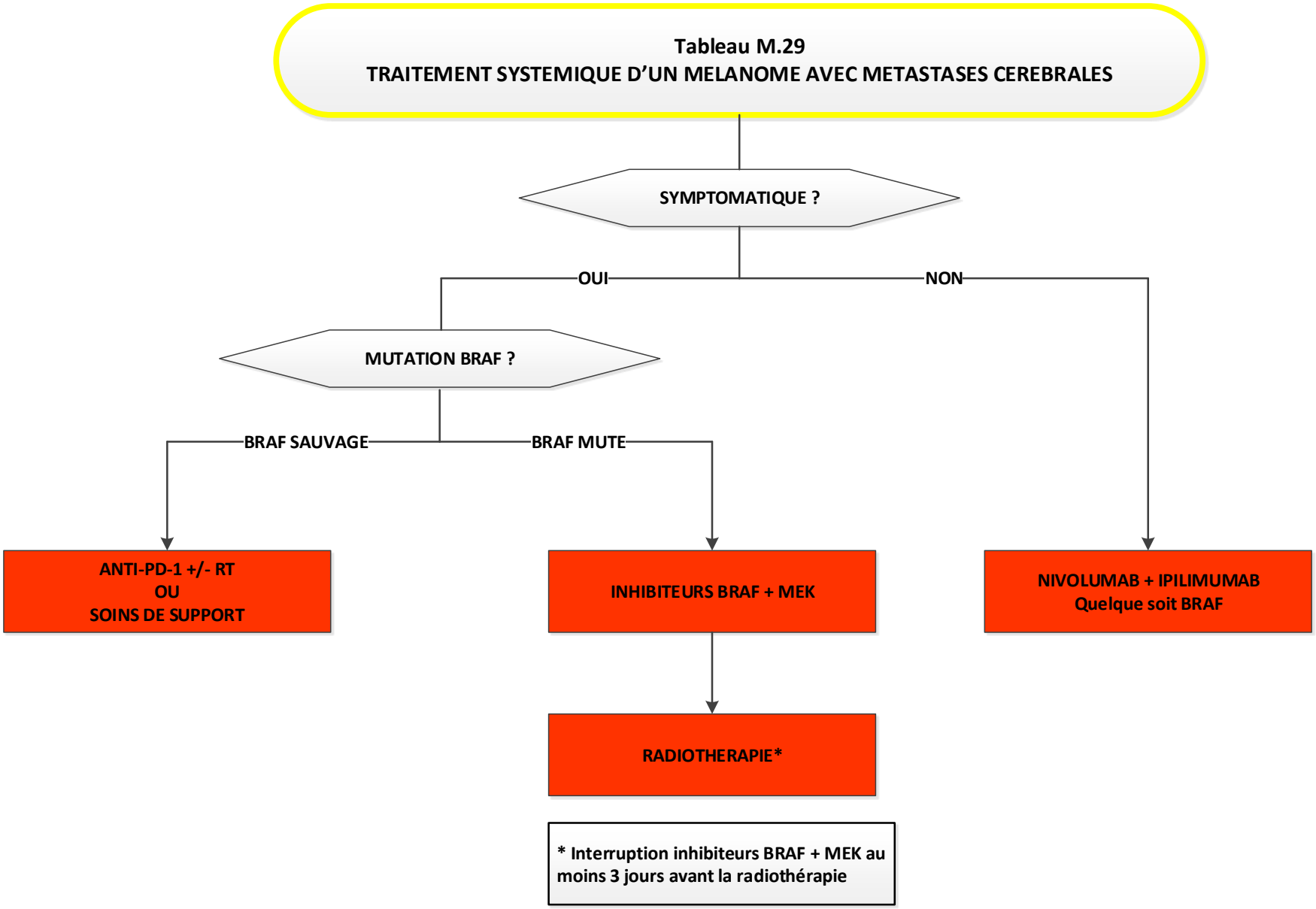


Tableau M.30
TRAITEMENT DE 1ère INTENTION D'UN MELANOME AVEC OLIGO METASTASES CEREBRALES

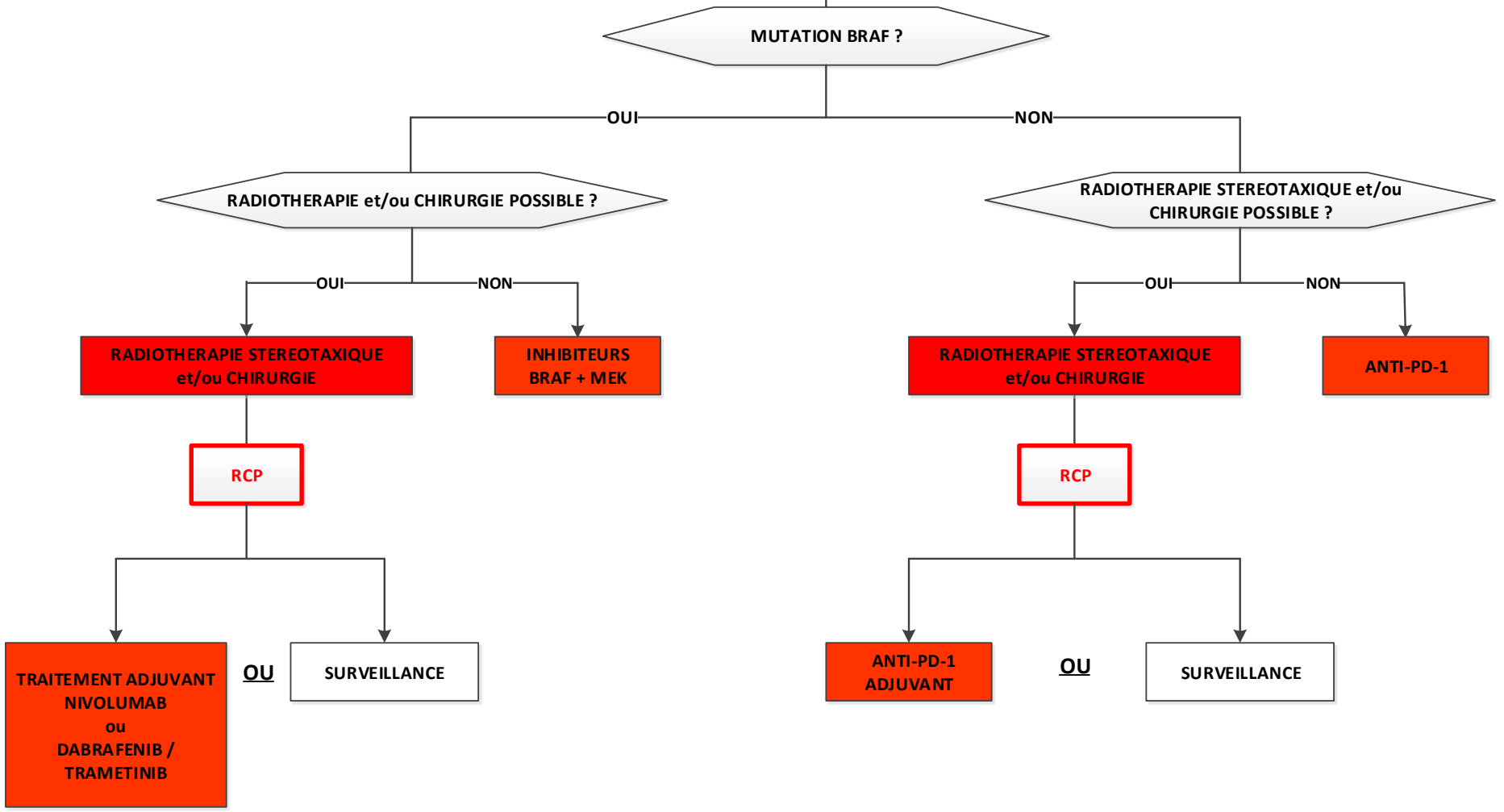
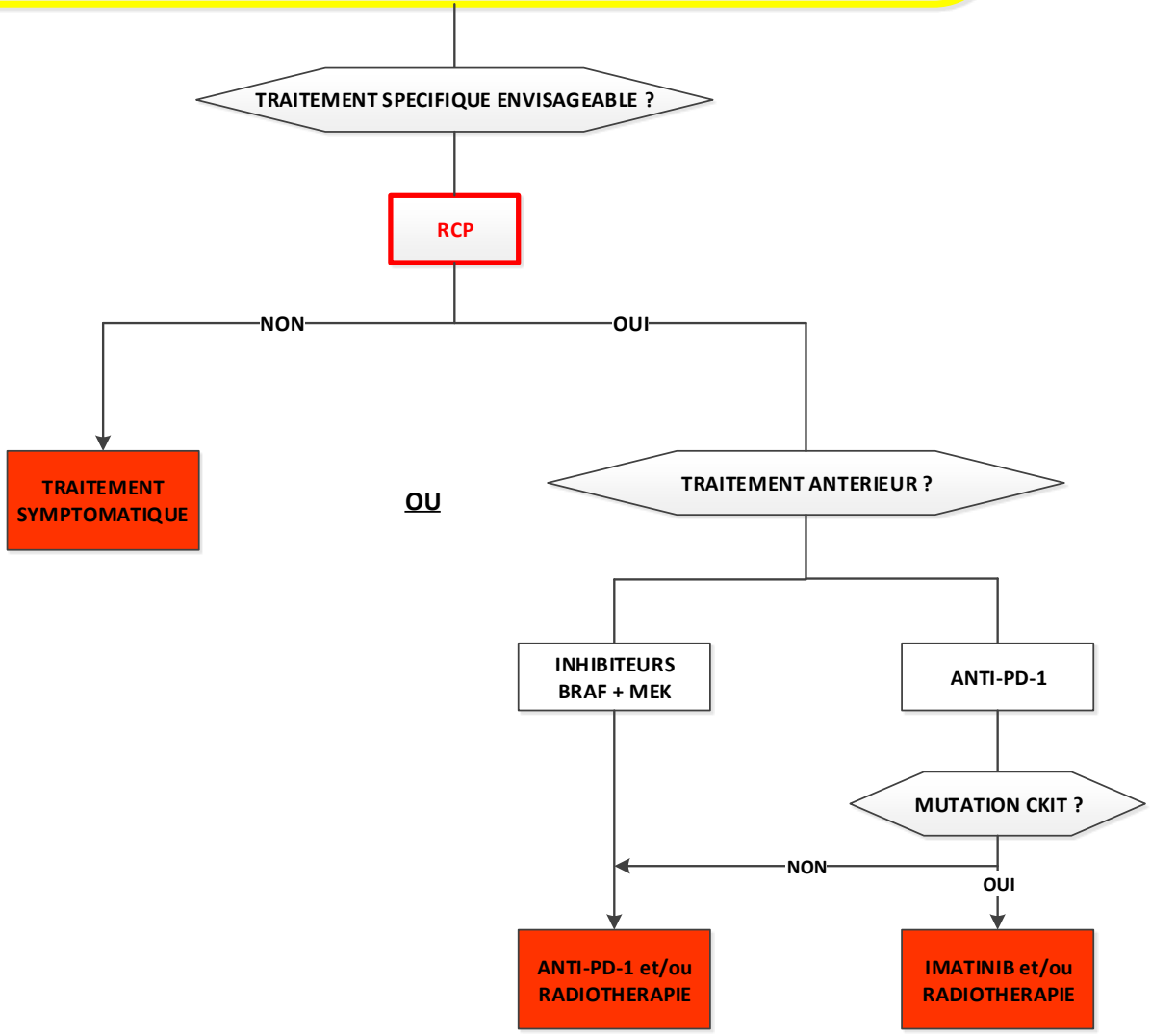


Tableau M.31
TRAITEMENT DE 2ème INTENTION D'UN MELANOME AVEC METASTASES CEREBRALES



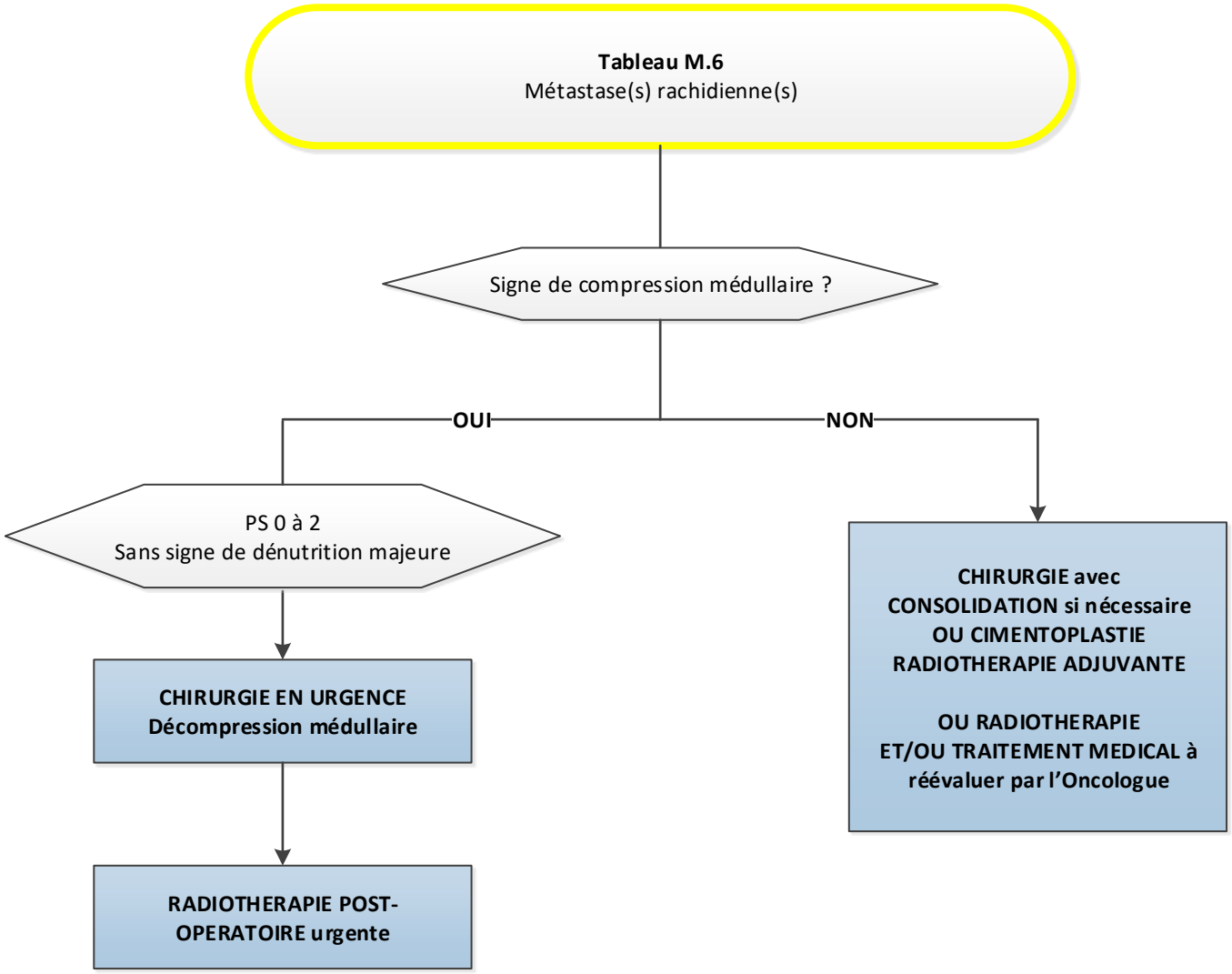
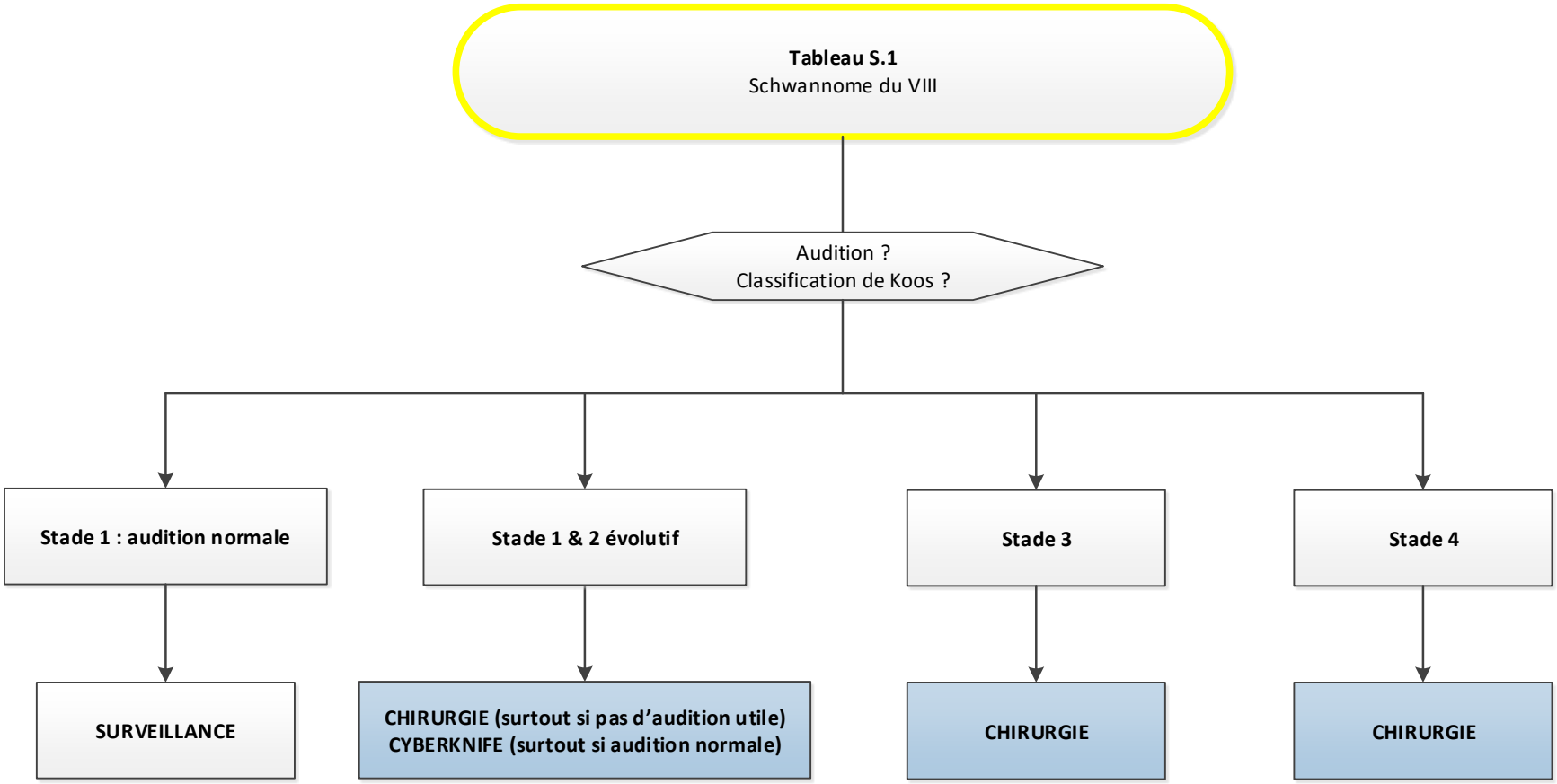


Tableau M.6
Métastase(s) rachidienne(s)
Signe de compression médullaire ?
OUI
NON
PS 0 à 2
Sans signe de dénutrition majeure
CHIRURGIE EN URGENCE
Décompression médullaire
RADIOTHERAPIE POST-OPERATOIRE urgente
CHIRURGIE avec CONSOLIDATION si nécessaire OU CIMENTOPLASTIE
RADIOTHERAPIE ADJUVANTE
OU RADIOTHERAPIE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



Classification GARDNER-ROBERTSON

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

Classification de Koos :

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

ANNEXES TECHNIQUES : TUMEURS CEREBRALES

I ANNEXES DIAGNOSTIQUES ET GENERALES

D - ANNEXES DIAGNOSTIQUES

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

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

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

OMS 2021

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

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

ANNEXE D.2 : IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE CEREBRALE

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

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

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

La technique classique de l'examen est la suivante :

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

Certaines précautions sont nécessaires dans les cas suivants :

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

Critère RANO d'évaluation :

Table 4. Summary of the Proposed RANO Response Criteria

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

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

ANNEXE D.3 : NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1

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

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

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

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

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

Les autres complications neurooncologiques de la NF1 sont :

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

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

Evaluation initiale :

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

Evaluation annuelle systématique :

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

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

Interrogatoire :

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

Examen clinique :

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

Dialogue :

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

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

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

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

ANNEXE D.7 : CLASSIFICATION SCHWANNOME

Classification House et Brackman :

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

Classification Gardner-Robertson

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

Classification de KOOS :

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

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

UCOG Bretagne — UNITÉ DE COORDINATION EN ONCOGÉRIATRIE

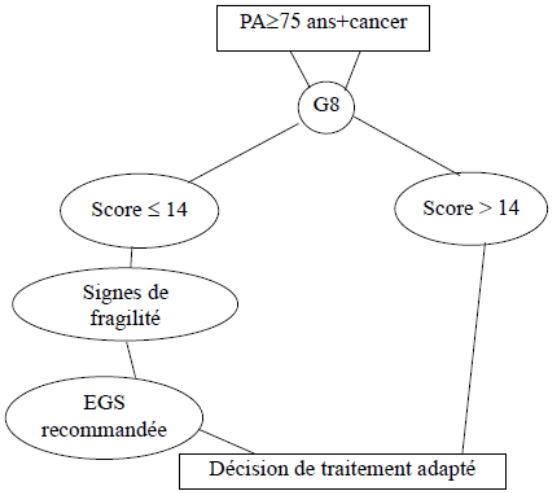
GRILLE ONCODAGE ou G8 = outil de dépistage de la fragilité des personnes âgées de 75 ans et plus atteintes d'un cancer

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

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

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

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



EGS DEMANDEE : OUI □ NON □

II ANNEXES THERAPEUTIQUES

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

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

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

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

L'administration se fait :

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

Les effets secondaires sont les suivants :

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

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

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

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

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

L'administration se déroule de la façon suivante :

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

Les effets secondaires sont les suivants :

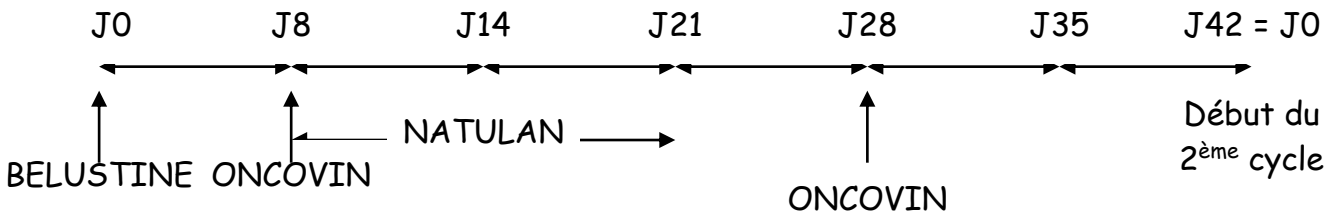
- toxicité capillaire : pas ou peu d'alopécie ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements d'intensité modérée survenant 24 à 48 heures après l'injection, stomatite et mucite nécessitant une bonne hygiène buccale ;
- toxicité hématologique : leucopénie et surtout thrombopénie dose-dépendante, cumulative,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

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

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

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

Le schéma d'administration est le suivant :



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

Les effets secondaires sont les suivants :

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

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

Le Témozolomide (TEMODAL®) est indiqué :

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

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

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

L'administration se fait :

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

Les effets secondaires sont les suivants :

- pas ou peu de toxicité capillaire ;
- toxicité digestive : nausées et vomissements justifiant un traitement antiémétique par sétron (en cas de vomissement de la prise, ne pas administrer une seconde prise le même jour), diarrhée, constipation et anorexie plus rares ;
- toxicité hématologique : leuconeutropénie et thrombopénie impliquant une surveillance de la NFP avant chaque injection (chimiothérapie possible si PNN $\geq$ 1 500/mm³ et PL $\geq$ 100 000/mm³ - dans le cas contraire le traitement doit être reculé d'une semaine), pouvant justifier une transfusion plaquettaire (en dessous de 30 000 PL/mm³), l'absence d'augmentation (après le 1er cycle) ou une réduction de la posologie ;
- toxicité allergique : dyspnée, fièvre, rash cutané, prurit, nécessitant alors une prémédication par antihistaminiques et corticoïdes, voire un arrêt du traitement en cas d'éruption grave ;
- toxicité générale : fatigue, vertiges, malaise, modification du goût, céphalées.

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

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

Le traitement associe :

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

Traitement concomitant :

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

Traitement d'entretien :

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

Les effets secondaires sont les suivants : [*cf. Annexe T.5 : Chimiothérapie par Témozolomide (Témodal®)*].

L'évaluation par TDM ou IRM doit être effectuée 6 à 8 semaines après la fin du traitement concomitant, puis tous les 3 cycles de Témozolomide pendant le traitement d'entretien (soit environ tous les 3 mois).

ESSAIS CLINIQUES : TUMEURS CEREBRALES

E. 1 : Essai POLCA
E. 2 : Essai RSMA 2010
E. 3 : Essai SIOP EPENDYMOME II
E. 4 : Essai TEMOTRAD
E. 5 : Essai CINGLIO
E. 6 : Essai POLO
E. 7 : Essai PLGG Mektric
E. 8 : Essai ELUMINEM (ouverture en 2024)

E.1 : ESSAI POLCA

Résumé : POLCA

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

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

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

E.2 : ESSAI RSMA 2010

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

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

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

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

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

E.3 : ESSAI 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'ETUDE	**Début de l'étude :** décembre 2014 **Durée de la période de recrutement**: 5 ans **Durée du traitement :** ▪ 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 :** ▪ 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 évènement pourra être demandée par le comité de pilotage de l'étude au-delà de la durée de suivi indiquée.

	Evaluation à long terme pour les enfants âgés de moins de 18 ans à la fin des 5 ans de suivi : ▪ 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. 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.
OBJECTIFS DE L'ETUDE	
RATIONNEL ET BUT DE L'ETUDE	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. 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'anatomo-pathologie et d'imagerie) mais aussi thérapeutiques. Le but est de proposer in fine de nouvelles recommandations pour le traitement de ces patients. 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. **Strate 1: Patients âgés de 12 mois et plus et sans tumeur résiduelle** 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. **Strate 2: Patients âgés de 12 mois et plus et présentant des résidus inopérables** 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. 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. 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

	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. **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.** 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.
OBJECTIF / CRITERE PRINCIPAL	**Programme Global:** 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). ↳ Taux de résection complète (analyse descriptive) **Strate 1:** Tester l'hypothèse d'une amélioration de la survie sans évènement 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. ↳ Survie sans progression (SSP) **Strate 2:** Comparer l'activité de deux chimiothérapies post chirurgicales VEC ou VEC+HD-MTX chez les patients présentant des résidus tumoraux après opération. ↳ Taux de réponse objective (TRO) **Strate 3:** 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. ↳ Survie sans progression (SSP)

OBJECTIFS / CRITERES SECONDAIRES	**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

	recevant du valproate en plus de la chimiothérapie de première ligne en comparaison aux patients recevant de la chimiothérapie de première ligne seule. •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. ↳ 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) ***Objectifs secondaires exploratoires (strate 3) : Etudes PK/PD*** • 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	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. 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. 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. Ces trois strates correspondent à trois stratégies thérapeutiques différentes proposées en fonction du statut clinique du patient : 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 centralisé des images générées par l'IRM). Ces

	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. 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. 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. 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 acetylase. **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.
NOMBRE DE PATIENTS / CALCUL TAILLE D'ECHANTILLON	**Un minimum de 480 patients sera recruté dans le programme SIOP ependymoma II sur la base des considérations statistiques suivantes :** **<u>Strate 1 - Patients âgés de 12 mois et plus et sans tumeur résiduelle (Phase III) .</u>** 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 : • durée de recrutement de 5 ans, • 2 analyses intermédiaires pour inefficacité, 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%.

	<u>Strate 2 - Patients âgés de 12 mois et plus et présentant des résidus inopérables (phase II)</u> 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%. • Au total, 60 patients éligibles seront randomises • Randomisation 1:1 en deux bras de traitements (soit 30 patients par bras) • durée de recrutement de 5 ans, **<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>** 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% • 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
PLAN EXPERIMENTAL ET SCHEMA DE L'ETUDE	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. 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 : • **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.

	• **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. **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. *Cf. Schémas de l'étude joints à ce synopsis*
POPULATION DE L'ETUDE	
CRITERES D'INCLUSION	**Critères d'inclusion au programme global :** • 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 tanicityque 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. **Critères d'inclusion aux études ancillaires biologiques BIOMECA:** • 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 *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.*

	Critères d'inclusion aux études interventionnelles : • 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 tanicityque 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 **Strate 1 :** • 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. **Strate 2 :** • 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 **Strate 3:** • 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
Critères de non inclusion	**Critères de non inclusion au programme global :** • Tumeur autre qu'un épendymome • Diagnostic initial antérieur à la date d'ouverture de l'étude SIOP Ependymome II • Age ≥ 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 SIOP Ependymome 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-duodénal, 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 ≥ 1,5 fois la limite supérieure du taux normal
- Taux de lactate sanguin ≥ 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

Strate 1 : VEC –CDDP versus Observation

VEC+CDDP course	
Semaine 1 **Jours 1 - 3**	**J1: Vincristine (VCR):** 1.5 mg/m² (dose maximale 2 mg) i.v. **J1-J3: Etoposide (VP16):** 100 mg/m² perfusion 60 minutes. **J1: Cyclophosphamide:** 3000 mg/m² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m²/perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 4 **Jour 22**	**CISPLATIN (CDDP):** 80 mg/m² pendant 4 heures. **VINCRISTINE (VCR):** 1.5 mg/m² (dose maximale 2 mg) i.v.
Semaine 6 **Jours 36 - 38**	**J36: Vincristine (VCR):** 1.5 mg/m² (dose maximale 2 mg) i.v. **J36-J38**: **Etoposide (VP16):** 100 mg/m² perfusion 60 minutes. **J36: Cyclophosphamide:** 3000 mg/m² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m²/perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 9 **Jour 57**	**CISPLATIN (CDDP)** 80 mg/ m² pendant 4 heures. **VINCRISTINE (VCR)**: 1.5 mg/m² (dose maximale 2 mg) i.v.
Semaine 11 **Jours 71 - 73**	**J71: Vincristine (VCR)**: 1.5 mg/m² (dose maximale 2 mg) i.v. **J71-J73 Etoposide (VP16)**: 100 mg/m² perfusion 60 minutes. **J71 Cyclophosphamide:** 3000 mg/m² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m²/perfusion), pendant 60 minutes.
Semaine 14 **Jour 92**	**CISPLATIN (CDDP)** 80 mg/ m² pendant 4 heures. **VINCRISTINE (VCR):** 1.5 mg/ m² (dose maximale 2 mg) i.v.
Semaine 16 **Jours 106 - 108**	**J106: Vincristine (VCR):** 1.5 mg/m² (dose maximale 2 mg) i.v. **J106-D108 Etoposide (VP16)**: 100 mg/m² perfusion 60 minutes. **J106 Cyclophosphamide:** 3000 mg/m² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m²/perfusion) pendant 60 minutes.

Strate 2 :

VEC	
Semaine 1 Jour 1	J1: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m² (dose maximale 2 mg) i.v. J1-J3: Etoposide (VP16): 100 mg/m² perfusion 60 minutes. J1: Cyclophosphamide: 3000 mg/m² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m²/perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 4 Jour 22	J22: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m² (dose maximale 2 mg) i.v. bolus J22-J24: Etoposide (VP16): 100 mg/m² perfusion 60 minutes. J22: Cyclophosphamide: 3000 mg/m² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m²/perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 7 Jour 43	J43: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m² (dose maximale 2 mg) i.v. bolus J43-J45: Etoposide (VP16): 100 mg/m² perfusion 60 minutes. J43: Cyclophosphamide: 3000 mg/m² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m²/perfusion) pendant 60 minutes.

VEC+HD-MTX	
Semaine 1 Jour 1	J1: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m² (dose maximale 2 mg) i.v. J1-J3 Etoposide (VP16): 100 mg/m² perfusion 60 minutes. J1 Cyclophosphamide: 3000 mg/m² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m²/perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 3 Jour15	Administration du methotrexate à 8000mg/m² 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/m² (dose maximale 2 mg) i.v. J22-J24: Etoposide (VP16): 100 mg/m² perfusion 60 minutes. J22: Cyclophosphamide: 3000 mg/m² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m²/perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 6 Jour 36	Administration du methotrexate à 8000mg/m² 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 Jour43	J43: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m² (dose maximale 2 mg) i.v. J43-J45: Etoposide (VP16): 100 mg/m² perfusion 60 minutes. J43: Cyclophosphamide: 3000 mg/m² en trois doses équivalentes, perfusion (1000 mg/m²/perfusion) pendant 60 minutes.
Semaine 9 Jour 57	Administration du methotrexate à 8000mg/m² 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	J 71	J127	J183	J239	J295	J351
Vincristine et Cyclophosphamide	J29	J 85	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 2semaines 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/m² x 1	1.125 mg/m² x 1	0.75 mg/m² x 1
Carboplatine	550 mg/m²x 1	412.5 mg/m² x 1	275 mg/m² x 1
Vincristine (Dose max. : 2mg)	1.5 mg/m² x 1	1.125 mg/m² x 1	0.75 mg/m² x 1
Methotrexate	8000 mg/m² x 1	6000 mg/m² x 1	4000 mg/m² x 1
Acide folinique	[Voir recommandations du protocole. Pas de réduction de dose]		
Vincristine	1.5 mg/m² x 1	1.125 mg/m² x 1	0.75 mg/m² x 1
Cyclophosphamide	1500 mg/m² x 1	1125 mg/m² x 1	750 mg/m² 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 à 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 évènement susceptible de modifier la balance bénéfice/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.

	Comité de pilotage 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. Sur demande, il évaluera : • 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. Le comité de pilotage est également habilité à proposer l'ouverture ou non de centres supplémentaires. 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. Régulièrement, le Comité de pilotage examinera les données de sécurité : tous les événements indésirables de grades ≥ 3 événements et les événements critiques seront revus 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. **Comité de relecture** 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.
ETUDES ANCILLAIRES	**Etude Biologique** 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'evaluation 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. **Objectifs exploratoires :** • Tester l'hypothèse que certains évènements 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** <u>Stratification de la randomisation</u> 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) <u>Analyse du critère de jugement principal</u> 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 1ère 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 2ème 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.

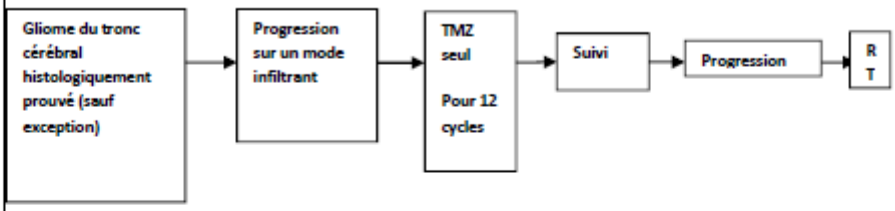
Analyses intermédiaires et recommandations d'arrêt

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 TEMOTRAD

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

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

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

E.6 : Essai CINGLIO

Promoteur Labcorp Drug Development	**RCP** : Neuro-Oncologie **Organe et situation** : Glioblastome/Adjuvant	**Identité patient**
	CLINGLIO/Phase II	
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	*Coller ici l'étiquette du patient*
	Co-critères principaux : Survie sans progression Survie globale	

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).

11. Adequate bone marrow function including: Absolute neutrophil count (ANC) ≥1,500/mm3 or ≥1.5 x 109/L; Platelets ≥ 100,000/mm3 or ≥100 x 109/L; Haemoglobin ≥ 9 g/dL (may have been transfused).
12. Adequate hepatic function defined by a total bilirubin level ≤ 1.5 × the upper limit of normal range (ULN), an aspartate aminotransferase (AST), level ≤ 2.5 × ULN, and an alanine aminotransferase (ALT) level ≤ 2.5 × ULN or, for subjects with documented metastatic disease to the liver, AST and ALT levels ≤ 5 × ULN. Subjects with documented Gilbert disease are allowed if total bilirubin ≤ 3 x ULN
13. Adequate renal function defined by an estimated creatinine clearance ≥ 30 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 intolerability 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 ≥7.5%
14. Cardiac disease, defined specifically as either
    a. Mean resting corrected QT interval (QTc) > 470 msec (for women) and > 450 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

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 débuter :
- Radiochimiothérapie à débuter dans les 49 jours post-chirurgie.
- Phase de maintenance à débuter 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

Traçabilité 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

E.7 : Essai POLO

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

CRITÈRES D'INCLUSION

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

*Progressive disease defined as documented growth prior to inclusion

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

*Age ≥ 40 and any surgical therapy

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

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

CRITÈRES D'EXCLUSION

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

BILAN D'INCLUSION

Dans les 28 jours avant le début du traitement :

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

Prescriptions médicales à fournir

☐ Bons d'imagerie

TRAITEMENT

Bras A : RT + 6 cycles de PCV

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

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

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

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

Validation des critères d'éligibilité par l'investigateur

A tracer sur le formulaire de Recherche Clinique présent dans HM

E.8 : Essai PLGG Mektric

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

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

Objectif principal :
Comparaison de la PFS (survie sans progression) sur 3 ans entre le traitement standard (par exemple, vinblastine intraveineuse hebdomadaire) dans le groupe de PLGG non-NF1, caractérisé par un gène BRAF de type sauvage, et le bras expérimental (par exemple, inhibiteur MEK quotidien par voie orale, Trametinib (Mekinist©) pendant 18 cures (par exemple 72 semaines).

Objectifs secondaires :

1. Évaluer le taux de réponse objective de la tumeur (ORR) à 24 et 72 semaines
2. Estimation de la survie globale (OS) pour chaque groupe de traitement
3. Toxicité et sécurité du nouveau composé expérimental par rapport au groupe témoin pendant le traitement et jusqu'à 40 jours après la dernière administration du traitement
4. Comparaison de l'évaluation de la qualité de vie (QoL) entre un composé oral quotidien et une administration hebdomadaire de chimiothérapie par voie intraveineuse
5. Homogénéité de l'effet du traitement entre les strates moléculaires dans chaque groupe de traitement
6. Corrélation exploratoire entre le résultat visuel et la réponse au traitement chez les patients atteints d'un gliome de la voie optique (OPG)
7. Recueillir des données supplémentaires sur la survie et la sécurité des patients bénéficiant

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

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

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

Critères de non-inclusion:

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

Déroulement de l'étude :

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

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

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

Produits à l'étude:

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

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

Médicaments/traitements autorisés/interdits :

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

Méthodologie de l'étude :

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

1) la taille de l'échantillon :

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

1) méthode statistique :

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

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