

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 subtotalaire (résidu < 1,5 cm² sur les coupes axiales) ou totale, une absence d'extension névraque (IRM pan névraque et analyse du liquide céphalo-rachidien) et <i>a fortiori</i> systémique et, à l'exclusion des médulloblastomes à grandes cellules et de ceux amplifiant MYC. Pour ce groupe le traitement conventionnel repose sur une radiothérapie crânio spinale de type 54/36 Gy. Ce schéma a montré sa neurotoxicité chez l'enfant. Il existe beaucoup d'arguments, malgré l'absence d'étude prospective, pour penser que le schéma 54/36 Gy est également toxique chez l'adulte. 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 1 ^{ère} récurrence (locale, régionale ou métastatique) ou de 2 nd cancer ou de décès (toutes causes), à 1 an . Les patients vivants sans récurrences ou second cancer seront censurés à la date de dernières nouvelles.
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 1^{ère} récurrence (locale, régionale ou métastatique) ou de 2nd Cancer ou d'arrêt prématuré du traitement (quel qu'en soit la cause) ou de décès (toutes causes). Les patients vivants sans événements seront censurés à la date de dernières nouvelles. 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 1^{ère} récurrence (locale, régionale ou métastatique) ou de 2nd Cancer ou de décès (toutes causes), à 3 ans et à 4 ans. Les patients vivants sans récurrences ou second cancer seront censurés à la date de dernières nouvelles
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/m² 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 subtotalaire ou totale (résidu tumoral sur coupes axiales < 1,5 cm²) - Pas d'extension IRM sus-tentorielle - Pas d'extension IRM médullaire - Pas de cellule tumorale dans le liquide céphalo-rachidien (prélevé avant ou pendant la chirurgie ou à partir de J14 après la chirurgie) - Age supérieur ou égal à 18 ans et inférieur à 70 ans - Pas de sérologie connue du VIH, de l'hépatite B (hors vaccination) et de l'hépatite C - Dosage βHCG négatif chez les femmes en âge de procréer et prenant une contraception efficace - Patient ayant donné son consentement écrit
CRITERES DE NON-INCLUSION DES SUJETS	- 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, cytolysse hépatique avec transaminases $\geq 3N$. - Réserve médullaire insuffisante (plaquettes < 100 000/mm³ ou Hémoglobine < 8g/dL ou polynucléaires neutrophiles < 1500/mm³) - Antécédents de transplantation d'organe ou autre cause d'immunosuppression sévère - Femme enceinte ou en âge de procréer et ne prenant pas de contraception - Patient ne pouvant être suivi régulièrement - Patient sous tutelle ou curatelle - Participation à un autre essai clinique thérapeutique - Non affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)

NOMBRE DE PATIENTS	97 patients
DUREE DE LA RECHERCHE	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.
RETOMBÉES 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.