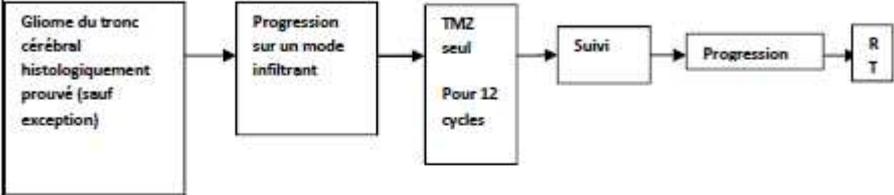


E.10 : Essai TEMOTRAD

Titre complet	Chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne par témozolomide seul pour les gliomes du tronc cérébral de l'adulte ne prenant pas le contraste de sous-type diffus et présentant une évolutivité clinique et/ou radiologique sur un mode infiltrant
Acronyme	TEMOTRAD
Investigateur coordonnateur	Dr Florence LAIGLE-DONAHEY Service de Neurologie 2-Mazarin G. H. Pitié-Salpêtrière - Charles Foix, Paris
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	Les gliomes anciennement dits « de bas grade » du tronc cérébral de l'adulte se présentent comme des lésions infiltrantes du tronc ne prenant pas le contraste. Leur profil histomoléculaire est mal connu car une biopsie est rarement réalisée. Leur évolution est relativement lente, avec une médiane de survie aux alentours de 5 ans et leur prise en charge optimale mal codifiée. La radiothérapie est en règle le traitement préconisé mais le moment optimal de son administration (précoce ou retardée lors de la progression) n'est pas établi. La sensibilité à la chimiothérapie est mal connue malgré des données rétrospectives sur l'utilisation du témozolomide à la récurrence.
Objectif et critère d'évaluation principal	<p>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.</p> <p>Co-critères d'évaluation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse radiologique et clinique au témozolomide selon les critères RANO - Survie sans progression (PFS) basée sur le temps écoulé entre le début de la chimiothérapie et la progression nécessitant un traitement par radiothérapie <p>L'objectif est d'atteindre 30% de survie sans progression à 3 ans (contre 10% des patients en suivi sans traitement)</p>
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	<p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obtenir un diagnostic histologique de certitude et éviter les erreurs de diagnostic - Identifier des biomarqueurs de la pathologie et mieux en comprendre l'oncogenèse. - Approfondir les connaissances radiologiques et moléculaires de ces tumeurs <p>Critères d'évaluation secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Profil histologique des gliomes du tronc cérébral de l'adulte - Profil moléculaire des gliomes du tronc cérébral de l'adulte - Profil radiologique des gliomes du tronc cérébral de l'adulte analysé par IRM standard et multimodale - Profil métabolique des gliomes du tronc cérébral de l'adulte analysé par TEP TDM à la ¹⁸F-DOPA au moment du diagnostic puis après chimiothérapie - Survie globale - Qualité de vie (EORTC QLC-C30 avec BCM-20) - Vitesse de croissance tumorale avant traitement, depuis l'IRM initiale jusqu'à la dernière IRM pré-traitement en séquence sagittale cube FLAIR - Vitesse de croissance tumorale durant la chimiothérapie puis lors du suivi post chimiothérapie en séquence sagittale cube FLAIR - Tolérance au témozolomide
Schéma expérimental	Etude multicentrique prospective de phase II avec un seul groupe de traitement

Population concernée	Adulte souffrant d'un gliome du tronc cérébral- de sous-type diffus ne prenant pas le contraste et présentant une évolutivité clinique et/ou radiologique sur un mode infiltrant
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme âgés de 18 ans ou plus - Index de Karnofsky \geq 50 - Lésion ne prenant pas le contraste à l'IRM - Preuve histologique de tumeur infiltrante du tronc cérébral avec l'exception suivante : Contre-indication chirurgicale formelle à la biopsie confirmée par des neurochirurgiens experts de la pathologie au cours d'une web-réunion nationale (GLITRAD). Cette exception pourra conduire à l'inclusion au cas par cas de patients pour lesquels il n'y aurait pas de preuve histologique du diagnostic si les éléments cliniques et radiologiques sous-tendent ce diagnostic et si la réalisation d'un bilan systémique très détaillé standardisé par le groupe GLITRAD (IRM médullaire, scanner corps entier, TEP-TDM au FDG, ponction lombaire (si faisable), marqueurs sanguins d'infection et d'inflammation etc.) est négatif et permet d'établir ce diagnostic comme hautement probable. - Progression clinique et/ou radiologique sur un mode infiltrant mais non menaçant, nécessitant un traitement antitumoral - Neutrophiles $> 1,5 \times 10^9/L$ - Plaquettes $> 100 \times 10^9/L$ - Bilirubine totale $< 1,5$ fois la limite supérieure de la normale - ASAT et ALAT $< 2,5$ fois la limite supérieure de la normale - Contraception efficace pour les femmes en âge de procréer - Test de grossesse négatif (β-HCG sanguin) pour les femmes en âge de procréer - Consentement éclairé signé - Affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit)
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Astrocytome pilocytique - Ependymome - Absence de preuve histologique du diagnostic ou diagnostic considéré comme incertain quant à sa nature tumorale et gliale après discussion en réunion de concertation multidisciplinaire (web réunion GLITRAD) au vu du bilan très détaillé recherchant des pièges diagnostiques - Prise de contraste en IRM - Détérioration clinique sévère et rapide et/ou progression radiologique selon un mode menaçant, défini par une évolution de l'infiltration tumorale responsable d'un effet de masse sévère et /ou d'un engagement impactant l'espérance de vie à plus ou moins court terme - Traitement antérieur de la lésion par radiothérapie et/ou chimiothérapie - Contre-indication systémique au Témzolomide - Contre-indication à l'IRM - Insuffisance rénale sévère - Contre-indication au TEP TDM - Pathologie grave concomitante non équilibrée risquant d'interférer avec le suivi - Antécédent de tumeur maligne dans un délai de moins de 5 ans (à l'exclusion d'un épithélioma baso-cellulaire ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus) - Grossesse ou allaitement - Difficulté prédictible pour le suivi - Patient sous mesures de protection juridique
Traitement(s) à l'essai	Témzolomide à la dose de 150 à 200 mg/m ² /jour 5 jours consécutifs par mois durant 12 mois
Traitement de référence	Il n'existe pas à l'heure actuelle de standard de traitement reposant sur une étude prospective.
Autres actes ajoutés par la recherche	TEP TDM à la ¹⁸ F-DOPA à la fin de la chimiothérapie

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