

CHU de BORDEAUX  
Groupe Hospitalier Pellegrin  
Groupe Hospitalier Saint André

# Essais Cliniques ouverts En Neuro-Oncologie

## ➤ Neuro-chirurgiens

Pr Loiseau, Dr Monteil, Pr Liguoro, Dr Gimbert, Dr Penchet

## ➤ Radiothérapeutes-Oncologues-

Pr Maire, Dr Huchet, Dr Catry-Thomas, Dr Demeaux  
Pr Kantor, Dr Soubeyran (Institut Bergonié)

## ARC responsables:

Delphine Pedenon Peyrichout

Hayat Limouni

[delphine.pedenon@chu-bordeaux.fr](mailto:delphine.pedenon@chu-bordeaux.fr)

[hayat.limouni@chu-bordeaux.fr](mailto:hayat.limouni@chu-bordeaux.fr)

Tél. 05 56 79 47 08

## Sommaire

### I Gliomes

#### 1-Gliomes de grade 2

**EORTC 22033-26033:** Etude de phase III, chimiothérapie 1<sup>ère</sup> avec TMZ versus radiothérapie chez des patients ayant un gliome de bas grade après stratification sur la délétion chromosomique 1p.

#### 2- Gliomes de grade 3

- **oligodendrogliomes anaplasiques :**

**POLA :** prise en charge des oligodendrogliomes anaplasiques (cohorte prospective « nationale » regroupant les données cliniques, radiologiques, histologiques et moléculaires).

- **oligo-astrocytomes anaplasiques :**

**EORTC 26053-22054- CATNON:** Essai de phase III évaluant la chimiothérapie concomitante et adjuvante par TMZ chez des patients présentant des gliomes anaplasiques **sans délétion 1p/19q.**

#### 4-Glioblastomes de grade 4 avec méthylation du gène MGMT

**CENTRIC STUDY :** Etude multicentrique de phase III, randomisée, en ouvert, comparant l'association Cilengitide- traitement standard ( TMZ + RT concomitante, suivi du TMZ en maintenance) versus traitement standard seul, chez des patients ayant un glioblastome multiforme avec méthylation du gène MGMT.

#### 5- Glioblastomes de grade 4 avec ou non méthylation du gène MGMT

**BO 21990-ROCHE :** Etude de phase III randomisée, en double aveugle, Avastin, TMZ, radiothérapie, suivi d'Avastin et TMZ versus placebo, TMZ et radiothérapie suivi de placebo et TMZ chez des patients présentant un glioblastome.

#### 6- Glioblastomes multiformes inopérables de novo

**TEMOFAC :** Essai de phase II testant une association concomitante irradiation cérébrale ultra-fractionnée- TMZ pour des glioblastomes multiformes inopérables de novo.

#### 7- Impact de la chirurgie chez le sujet âgé

**CSA :** Impact de la chirurgie dans le traitement des gliomes malins supratentoriels des sujets de 70 ans et plus.

#### 8- Techniques d'analyse de la MGMT

**ECOM GLIOBLASTOME :** Evaluation comparative des techniques d'analyse de la MGMT comme facteur prédictif de réponse au TMZ dans les glioblastomes.

### II Lymphome cérébral chez le sujet de plus de 70 ans

**CNS Lymphoma :** Etude multicentrique randomisée, de phase II, évaluant l'association méthotrexate (MTX) et Témzolomide et l'association MTX, procarbazine, vincristine et cytarabine dans le traitement du lymphome primitif du système nerveux central chez le sujet âgé.

## EORTC 22033-26033

**Titre :** Essai de phase III, comparant une chimiothérapie 1<sup>ère</sup> versus radiothérapie chez des patients ayant un gliome de bas grade, après stratification pour la délétion chromosomique 1p

### **Objectifs :**

- **Principal :** Comparer l'intervalle libre de progression la survie globale
- **Secondaires :** la survie globale, comparer la tolérance des deux traitements et leurs effets respectifs sur la qualité de vie, et évaluer la valeur pronostique des délétions du chromosome 1p sur l'intervalle libre de progression

### **Principaux critères d'éligibilité pour l'inclusion :**

- Gliomes diffus de bas grade sus tentoriel prouvé histologiquement, grade II selon l'OMS,
- OMS ≤ 2
- Age ≥ 18 ans
- Tissu tumoral en paraffine et du sang du patient disponible pour l'analyse de délétion du 1p
- Pas de chimiothérapie ou de radiothérapie cérébrale antérieure
- Absence d'infection connue par le VIH, d'hépatite B ou C

### **Principaux critères d'éligibilité pour la randomisation :**

Voir critères d'éligibilité pour l'inclusion

- La tumeur ne doit pas être candidate à une chirurgie exclusive
- Résultat de la recherche de la délétion chromosomique 1p disponible
- Fonctions biologique, hématologique, rénale, hépatique appropriées
- Absence d'autre cancer sauf un cancer cutané baso-cellulaire

Fonction neurologique ≤ 3 selon RTOG

❖ **Les patients doivent aussi présenter au moins l'un des critères suivants :**

- ❑ Age ≥ 40 ans
- ❑ Progression tumorale à l'imagerie
- ❑ Aggravation clinique (autre que crises d'épilepsie isolée)

- ❑ Epilepsie pharmaco – résistante

### **Traitement :**

**Bras A : radiothérapie 50.4 Gy**

Fractionnement classique : 28\*1.8 Gy

**Bras B : TMZ 75 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 21 jours tous les 28 jours**

Traitement pris jusqu'à progression avec un maximum de 12 cycles

**NB :** Qualité de vie, évaluation neuro- cognitive et MMS  
Relecture centralisée pour la délétion chromosomique 1p

## POLA

**Constituer une cohorte prospective « nationale » regroupant les données cliniques, radiologiques, histologiques et moléculaires.**

**Assurer l'accès de tous les patients aux techniques moléculaires validées (co-délétion 1p-19q)**

**Assurer une prise en charge homogène des patients**

### **Objectifs**

Harmoniser au niveau national l'évaluation, la prise en charge et la recherche sur les oligodendrogliomes anaplasiques  
Etablir une classification histo-moléculaire pertinente prenant en compte les marqueurs de réponse thérapeutique  
Identifier les gènes impliqués dans l'Oncogénèse des oligodendrogliomes

Patients potentiels :

Patients issus de l'essai CATNON pour les centres participants

Patients recevant le protocole STUPP pour les autres.

## EORTC 26053-22054 CATNON

**Titre :** Essai de phase III évaluant la chimiothérapie concomitante et adjuvante par TMZ chez des patients présentant des gliomes anaplasiques sans délétion 1p/19q.

### Objectifs

- **Principal :** Evaluer si l'association concomitante de RT et de chimiothérapie quotidienne par TMZ améliore la survie globale par rapport à un schéma n'incluant pas l'administration quotidienne de chimiothérapie adjuvante par TMZ dans le gliome anaplasique sans délétion 1p/19q.
- **Secondaires :** Evaluer si la chimiothérapie adjuvante par TMZ améliore la survie par rapport à un schéma n'incluant pas de chimiothérapie adjuvante par TMZ dans le gliome anaplasique sans délétion 1p/19q.

### Principaux critères d'éligibilité :

- Gliome anaplasique, oligoastrocytome anaplasique ou astrocytome anaplasique sans délétion 1p/19q, prouvé histologiquement
- Disponibilité du matériel tumoral pour relecture centralisée
- Chirurgie antérieure pour une tumeur de bas grade autorisée, à condition que la présence d'une tumeur anaplasique soit confirmée histologiquement au moment de la progression
- OMS ≤ 2
- Age ≥ 18 ans
- Début de la radiothérapie dans les 8 jours qui suivent la randomisation
- Début de la radiothérapie dans les 7 semaines qui suivent la chirurgie
- Pas de chimiothérapie antérieure
- Pas de radiothérapie antérieure

### **Traitement :**

RT seule  
RT et CT concomitante  
RT et CT adjuvante  
RT et CT concomitante + CT adjuvante  
on chromosomique 1p

## CENTRIC STUDY

**Titre :** Etude multicentrique de phase III, randomisée, en ouvert, comparant l'association Cilengitide- traitement standard (TMZ + RT concomitante, suivi du TMZ en maintenance) versus traitement standard seul, chez des patients ayant un glioblastome multiforme avec méthylation du gène MGMT.

### Objectifs

- **Principal :** survie globale
- **Secondaire :** survie sans progression, tolérance, pharmacocinétique de la Cilengitide, qualité de vie

### Principaux critères d'éligibilité

- Glioblastome supratentorial de grade IV histologiquement prouvé
- Preuve de la méthylation du gène MGMT
- Tissu tumoral ou biopsie disponible pour la relecture centralisée de la méthylation MGMT
- IRM 48h post op disponible ou réalisation d'une IRM pré randomisation
- ECOG ≤ 1
- Class III, class IV ou Class V de la classification RPA
- Pas de chimiothérapie dans les 5 ans
- Pas de radiothérapie antérieure de l'encéphale
- Pas de traitement anti-angiogénique antérieur ou de Gliadel

### Traitement

#### **Bras 1 : Cil + TMZ/TR → Cil + TMZ**

Cil : 2000 mg deux fois par semaine en iv, (injections séparées de 72h) pendant 8 mois associé au standard TMZ/RT, puis en maintenance pendant 10 mois  
La Cilengitide débute 1 semaine avant l'association TMZ/RT

#### **Bras 2 : traitement standard TMZ/RT**

## BO 21990- ROCHE

**Titre :** Etude de phase III randomisée, en double aveugle, Avastin, TMZ, radiothérapie, suivi d'Avastin et TMZ versus placebo, TMZ et radiothérapie suivi de placebo et TMZ chez des patients présentant un glioblastome.

### Objectifs :

- **Principal :** Démontrer la supériorité de l'association Avastin, TMZ et radiothérapie suivi de TMZ et Avastin
- **Secondaires :** survie à 1 an et à 2 ans entre les deux bras, tolérance et qualité de vie

### Principaux critères d'éligibilité :

- Age ≥ 18 ans
- Patient présentant un glioblastome supratentorial prouvé histologiquement après biopsie ou chirurgie
- OMS ≤ 2
- Bloc de paraffine disponible pour la relecture centralisée de la MGMT
- Doses de corticoïdes stables dans les 5 jours qui précèdent la randomisation
- Patients naïfs de chimiothérapie ou de radiothérapie
- Pas d'abcès intra -crânien dans les 6 mois qui précèdent la randomisation

### Traitements :

#### Bras A

Radiothérapie 60 Gy en 30 fractions pendant 6 semaines, associée à placebo tous les 15 jours et TMZ 75 mg/m<sup>2</sup>/j en continu pendant 6 semaine,  
Pause de 4 semaines  
Phase de maintenance placebo + TMZ pendant 6 cycles  
Placebo en monothérapie jusqu'à progression toutes les 3 semaines

#### Bras B

Radiothérapie 60 Gy en 30 fractions pendant 6 semaines, associée à Avastin tous les 15 jours et TMZ 75 mg/m<sup>2</sup>/j en continu pendant 6 semaine,  
Pause de 4 semaines  
Phase de maintenance Avastin + TMZ pendant 6 cycles  
Avastin en monothérapie jusqu'à progression toutes les 3 semaines

## TEMOFAC

**Titre :** Essai de phase II testant une association concomitante irradiation cérébrale ultra-fractionnée- TMZ pour des glioblastomes multiformes inopérables de novo.

### **Objectifs :**

- Principal : Evaluation de l'association concomitante irradiation ultrafractionnée et TMZ ;
- Secondaires : Survie sans progression, survie globale, tolérance, réponse thérapeutique en fonction de l'état méthylé ou non de la MGMT ;

### **Principaux critères d'éligibilité :**

- 18 ans  $\leq$  âge  $\leq$  74 ans
- Patient ayant un gliome malin sus-tentorial, soit un grade 4
- Karnofsky  $\geq$  60 %
- Pas de radiothérapie ou chimiothérapie antérieure

### **Traitement :**

**Radiothérapie :** 3 fractions de 0.75 Gy par jour espacées de 4h, 5 fois par semaine pendant 6 semaines (Dose totale 67.5 Gy)

**TMZ concomitant :** 75 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 42 jours

**Chimiothérapie d'entretien :** Un mois après la fin de l'irradiation TMZ 200 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours pour un total de 6 cycles.

## CSA

**Titre :** Impact de la chirurgie dans le traitement des gliomes malins supratentoriels des sujets de plus de 70 ans.

### **Objectifs**

- **Principal :** évaluer l'effet sur la survie d'une chirurgie d'exérèse chez les sujets âgés de plus de 70 ans ayant un glioblastome.
- **Secondaires :** morbidité et mortalité post-opératoire, qualité de vie, survie sans progression, sensibilité à la spectroscopie IRM et des séquences de perfusion dans le diagnostic de gliome malin, caractérisation du profil d'altérations génomiques de ces tumeurs.

### **Principaux critères d'éligibilité**

- Aspect IRM fortement évocateur d'un gliome de haut grade
- Opérabilité de la lésion, définie selon les critères habituels de la littérature
- Age  $\geq$  70 ans
- IK pré-op  $\geq$  50 %
- Pas de radiothérapie ou chimiothérapie antérieure

### **Traitement**

Randomisation entre chirurgie ou exérèse chirurgicale, suivie 5 semaines au plus tard de radiothérapie

## ECOM GLIOBLASTOME

**Titre :** Evaluation comparative des techniques d'analyse de la MGMT comme facteur prédictif de réponse au TMZ dans les glioblastomes

Essai prospectif, multicentrique, sur un seul groupe de traitement, d'analyse de la valeur prédictive de la MGMT sur la survie des patients atteints de glioblastome et traité par le schéma STUPP.

A l'issue de cette phase, une analyse médico-économique de l'intégration du test MGMT dans la prise en charge des patients sera réalisés.

### **Principaux critères d'éligibilité :**

- 18 ans  $\leq$  âge  $\leq$  70 ans
- Diagnostic préopératoire compatible avec un glioblastome sus-tentorial primitif ou secondaire opérable.
- Prélèvement tumoral congelé disponible

### **Traitement :**

**Radiothérapie :** 60 Gy en 30 fractions

TMZ concomitant : 75 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 42 jours

**Chimiothérapie d'entretien :** Un mois après la fin de l'irradiation TMZ 150 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours au 1<sup>er</sup> cycle et 200 mg/m<sup>2</sup>/j pour les 5 autres cycles.

## CNS

**Titre :** Etude multicentrique randomisée, de phase II, évaluant l'association méthotrexate (MTX) et Témzolomide et l'association MTX, procarbazine, vincristine et cytarabine dans le traitement du lymphome primitif du système nerveux central chez le sujet âgé.

### **Objectifs**

Principal : évaluation comparative de l'efficacité d'un nouveau protocole du lymphome primitif du système nerveux central chez le sujet âgé

Secondaires : évaluation comparative du taux de réponse, de la survie globale, et de la survie sans événement, de la tolérance systémique, de la tolérance neuro-cognitive et des effets sur la qualité de vie.

### **Principaux critères d'éligibilité**

Présence d'un lymphome non hodgkinien du SNC, diagnostiqué par imagerie et confirmé par histologie et/ou cytologie

IK  $\geq$  40%

Pas d'atteinte systémique

Pas de radiothérapie crânienne antérieure

Pas de chimiothérapie antérieure pour le lymphome

Pas de lymphome oculaire isolé

### **Traitement**

**Bras A :** MPV-A

**Bras B :** TMZ