

PNET 5

Etude de phase II-III, randomisée et multicentrique évaluant le taux de survie sans événement chez des enfants de plus de 5 ans ayant un médulloblastome de risque standard avec un profil biologique de faible risque (PNET 5 MB-LR) ou de risque moyen (PNET 5 MB-SR)

Phase : II, III

Type d'essai : Interventionnel

Thème spécifique : Adolescents - Jeunes Adultes, Pédiatrie

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Partie 1 (groupe PNET 5 MB-LR) : obtenir un taux de survie sans événement de trois ans supérieur à 80% lorsque les patients sont traités avec la radiothérapie suivie d'une chimiothérapie de maintenance.

Partie 2 (groupe PNET 5 MB-SR) : comparer le taux de survie sans événement entre le groupe de patients traités par irradiation avec ou sans carboplatine, suivie d'une chimiothérapie de maintenance modifiée.

Objectifs secondaires

Evaluer le taux de survie globale.

Déterminer le motif de rechute dans les groupes de traitement.

Evaluer le taux de survie sans progression (partie 2).

Tester la faisabilité du traitement de carboplatine en association avec la radiothérapie (partie 2).

Étudier les effets tardifs de l'approche dose-réduite sur la fonction auditive, endocrinienne, et neurologique ainsi que sur l'état de santé général, la fonction exécutive et la qualité de vie (partie 1).

Comparer les effets tardifs sur la fonction auditive, endocrinienne, et neurologique dans les groupes de traitement ainsi que sur l'état de santé général, la fonction exécutive et la qualité de vie (partie 2).

Étudier prospectivement la valeur pronostique, diagnostique et prédictive des biomarqueurs dans le traitement du médulloblastome.

Résumé / Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique comprenant deux parties.

Partie 1 (PNET 5 MB-LR) : étude de phase 2 non randomisée.

Dans les 28 jours suivants la chirurgie, les patients reçoivent une radiothérapie au niveau crâniocervical de 18 Gy, à raison de 1,8 Gy par fraction, répétée 5 fois par semaine, avec un boost de 36 Gy au niveau de la tumeur primitive, à raison de 1,8 Gy par fraction, répétée 5 fois par semaine.

Les patients reçoivent, 6 semaines après la fin de la radiothérapie, 6 cures de chimiothérapie de maintenance à base de deux types de traitement :

- Traitement A comprenant du cisplatine en perfusion IV à J1, de la lomustine PO à J1 et de la vincristine en perfusion IV à J1 et J8.

- Traitement B comprenant du cyclophosphamide IV à J1 et J2 et de la vincristine IV à J1.

Dans le cadre de cette étude les deux traitements sont administrés selon l'ordre de A-B-A-B-A-B avec un intervalle de 6 semaines entre le traitement A et le traitement B et un intervalle de 3 semaines entre le traitement B et le traitement A, pour un total de 27 semaines de traitement.

Partie 2 (PNET 5 MB-SR) : étude de phase 3 randomisée.

Les patients sont randomisés en deux bras :

- Bras A : Dans les 28 jours suivants la chirurgie, les patients reçoivent une radiothérapie au niveau crâniocervical de 23,4 Gy, à raison de 1,8 Gy par fraction, répétée 5 fois par semaine, avec un boost de 30,6 Gy au niveau de la tumeur primitive, à raison de 1,8 Gy par fraction, répétée 5 fois par semaine.

- Bras B : les patients reçoivent un traitement par carboplatine administré en IV, 5 fois par semaine, 1 à 4 heures avant une radiothérapie administrée selon les mêmes modalités que les patients du Bras A, pendant 6 semaines.

Les patients des deux bras reçoivent, 6 semaines après la fin de la radiothérapie, 8 cures de chimiothérapie de maintenance administrée selon les mêmes modalités que chez les patients de la partie 1, pendant 36 semaines.

Critères d'inclusion

- 1 Age \geq 5 ans et \leq 22 ans.
- 2 Médulloblastome prouvé histologiquement, y compris les sous-types tels que le médulloblastome classique ou nodulaire/desmoplasique (selon la classification de l'OMS 2007).
- 3 Médulloblastome de risque standard défini par : résection chirurgicale totale ou quasi totale avec tumeur résiduelle \leq 1,5 cm² (mesurée sur plan axial) à l'IRM post-opératoire précoce.
- 4 Matériel biologique tumoral disponible de haute qualité, y compris des échantillons de tumeur frais, congelés pour l'évaluation moléculaire de biomarqueurs (tels que le gène MYC).
- 5 Profil biologique de bas risque défini par l'activation de la voie WNT. Celle-ci est définie par la présence de (i) la mutation somatique de la β -caténine (obligatoire), ou (ii) par l'expression nucléaire de la β -caténine en immunohistochimie (obligatoire) associée à une mutation de la β -caténine, ou (iii) par l'expression nucléaire de la β -caténine en immunohistochimie associée monosomie 6 en CGH array (optionnel).
- 6 Profil biologique de risque moyen défini par l'absence des critères d'activation de la voie WNT.
- 7 La radiothérapie doit débuter dans les 28 jours après l'intervention chirurgicale (accepté jusqu'à 40 jours).
- 8 Grades de toxicité CTC des fonctions hépatique, rénale et hématologique
- 9 Fonction auditive : conduction osseuse, ou conduction aérienne et tympanométrie normale \geq 20 dB à 1-3 kHz.
- 10 Contraception efficace pour les hommes et les femmes en âge de procréer.
- 11 Consentement éclairé écrit.

Critères de non-inclusion

Tumeur neuroectodermique primitive du tronc cérébral ou supratentorielle.

- 1 Tumeur neuroectodermique primitive du tronc cérébral ou supratentorielle.
- 2 Tumeur térétoïde rhabdoïde atypique.
- 3 Médulloépithéliome.
- 4 Médulloblastome à grandes cellules, ou médulloblastome anaplasique ou médulloblastome avec nodularité extensive confirmée.
- 5 Métastases du système nerveux central (SNC) et spinal sur l'IRM.
- 6 Présence de cellules tumorales sur l'examen de cytocentrifugation du liquide céphalo-rachidien (LCR) prélevé par ponction lombaire.
- 7 Preuve clinique de présence métastatique extra-SNC.
- 8 Amplification du gène MYC ou MYCN ou gène MYC ou MYCN ou bêta-caténine non déterminable.
- 9 Prédisposition connue au médulloblastome tels que le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Gorlin, ou le syndrome de Turcot ou toute maladie prédisposant aux cassures des brins d'ADN.
- 10 Traitement préalable pour le médulloblastome autre que la chirurgie.
- 11 Contre-indication à la radiothérapie ou à la chimiothérapie.
- 12 Patient traité antérieurement pour une tumeur au cerveau ou tout autre type de maladie maligne.
- 13 Patients ne pouvant pas être suivis régulièrement pour des raisons psychologiques, sociales, familiales ou géographiques.
- 14 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Juin 2014

Fin estimée des inclusions : Avril 2024

Nombre de patients à inclure : 360

Etablissement(s) participant(s)

> CHRU de Marseille

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Coordonnateur(s)

Dr. François DOZ

Institut Curie - CLCC Paris

Email : francois.doz@curie.fr

Promoteur(s)

Institut Curie - CLCC Paris

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >