

EORTC 1635-BTG - IWOT

Gliome de bas grade avec mutation IDH sans codéletion 1p/19q : attendre ou traiter après résection?

Phase : III

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Thème spécifique : Cancers Rares

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Déterminer si, chez les patients atteints d'astrocytome oligo-asymptomatique diffus ou anaplasique avec mutation du gène de l'isocitrate déshydrogénase muté (IDHmt), une radiothérapie (RT) postopératoire immédiate suivie par 12 cycles de témozolomide (TMZ) améliore la survie sans nouvelle intervention (Next Intervention Free Survival, NIFS) par rapport à une période de surveillance postopératoire active, suivie par un premier traitement (de préférence une radiothérapie et/ou une chimiothérapie).

Objectifs secondaires

Évaluer la survie sans progression dans chaque bras séparément (aucune comparaison entre les bras).
Évaluer si la RT suivie par 12 cycles de TMZ améliore la survie globale, la survie sans dégradation neurologique, le délai jusqu'à la détérioration de la qualité de vie (QdV), de la fonction cognitive, de l'activité des crises d'épilepsie, les résultats de qualité de vie rapportés par le patient, par comparaison avec une surveillance active.
Évaluer la survenue des événements indésirables dans les deux bras.
Recueillir les échantillons tumoraux obtenus lors de la première chirurgie pour l'identification des profils moléculaires, notamment les profils de méthylation associés au résultat.
Recueillir des images par résonance magnétique (RM) pour analyse des schémas radiologiques associés à la progression précoce, à l'entrée dans l'étude et pendant le suivi.

Dans le bras de surveillance active uniquement :

Évaluer la survie sans première intervention (First Intervention Free Survival, FIFS).

Résumé / Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III qui comprendra un groupe cliniquement favorable de patients atteints d'astrocytome avec IDHmt (oligosymptomatique), qui ne nécessitent à priori pas de traitement postopératoire immédiat.

Les patients seront randomisés de manière centralisée.

Une technique de minimisation sera utilisée pour l'attribution aléatoire du traitement avec stratification par :

- Centre.
- Maladie résiduelle (< 2 cm vs ≥ 2 cm).
- Âge (≤ 40 ans vs > 40 ans).
- Grade de la tumeur (II vs III).

Le bras de traitement précoce est considéré comme le bras expérimental :

Radiothérapie : dose totale de 50,4 Gy en 28 fractions 5 jours/semaine pour l'astrocytome diffus et de 59,4 Gy en 33 fractions pour l'astrocytome anaplasique ; à débiter dans les 6 semaines suivant la randomisation.

Après une pause de 4 semaines, 12 cycles de témozolomide 200 mg/m² les 5 premiers jours d'un cycle de 28 jours.

Critères d'inclusion

- 1 Astrocytome histologiquement de grade II (diffus) ou III (anaplasique) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), avec IDHmt sans codéletion 1p/19q (diagnostic local).
- 2 Temps écoulé depuis la chirurgie diagnostique ou la première résection ≤ 6 mois.
- 3 Pas d'indication à une radiothérapie immédiate suivie d'une chimiothérapie.
- 4 Existence de crises d'épilepsie autorisée, sans déficits fonctionnels dus à la tumeur (mais la présence de déficits fonctionnels dus à la résection est autorisée).
- 5 Patients pour lesquels une politique de surveillance active est une alternative de prise en charge réaliste, selon l'avis local.
- 6 Adultes âgés de ≥ 18 ans.
- 7 Performance status (PS) selon l'OMS de 0-2.
- 8 Fonctions hématologique, rénale et hépatique adéquates, comme suit :
 1. Numération absolue des neutrophiles ≥ 1,5 x 10⁹/l.
 2. Numération plaquettaire ≥ 100 x 10⁹/l.
 3. Créatinine sérique ≤ 1,5 x LSN du laboratoire.
 4. Bilirubine sérique totale ≤ 1,5 x LSN.
 5. ASAT et ALAT ≤ 2,5 x LSN.
 6. Phosphatase alcaline (PAL) ≤ 2,5 x LSN.
- 9 Présence d'au moins un bloc de tissu inclus en paraffine utilisé pour le diagnostic initial pour l'examen pathologique et la recherche translationnelle. Si aucun bloc fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE) n'est disponible, des lames non colorées d'au moins 24 x 5 µm, d'un nombre optimal de 36, devront être réalisées.
- 10 Au moment de la randomisation, présence uniquement d'une tumeur ne prenant pas le contraste sur les clichés d'IRM avec produit de contraste en pondération T1. Une légère prise de contraste non ganglionnaire ou une prise de contraste pouvant être attribuée à la résection chirurgicale ou à une ischémie périopératoire est autorisée. Une prise de contraste préopératoire est autorisée à condition que ce site soit réséqué comme illustré sur l'imagerie postopératoire.
- 11 Aptitude à prendre des médicaments par voie orale.
- 12 Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent réaliser un test de grossesse urinaire ou sérique dont le résultat est négatif dans les 72 heures précédant la randomisation.
- 13 Les patients en âge d'avoir des enfants/de procréer doivent accepter d'utiliser des mesures contraceptives adéquates, telles que définies par l'investigateur, pendant la période du traitement par RT et TMZ et pendant au moins 6 mois après le dernier cycle de TMZ. Une méthode contraceptive hautement efficace est définie comme étant associée à un faible taux d'échec (c.-à-d., moins de 1 % par an) lorsqu'elle est utilisée régulièrement et correctement.

- 14 Les femmes qui allaitent doivent accepter d'interrompre l'allaitement avant la première dose du traitement de l'étude et jusqu'à 6 mois après le dernier traitement de l'étude.
- 15 Il convient de recommander aux patients de sexe masculin de ne pas concevoir d'enfant et de ne pas faire de don de sperme jusqu'à 6 mois après avoir reçu la dernière dose de TMZ, et de se renseigner sur la cryoconservation du sperme avant le début du traitement.
- 16 Aptitude à comprendre les exigences de l'étude, fournir un consentement éclairé écrit et une autorisation pour l'utilisation et la divulgation des informations de santé protégées, et accepter de se conformer aux restrictions de l'étude et de revenir passer les évaluations requises.
- 17 Avant l'inclusion/la randomisation du patient, un consentement éclairé écrit doit être remis conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC) du Conseil international d'harmonisation (ICH) et aux réglementations nationales/locales.

Critères de non-inclusion

- 1 Présence de signes d'augmentation de la pression intracrânienne après une intervention chirurgicale.
- 2 Utilisation de stéroïdes pour le contrôle des symptômes de la tumeur.
- 3 Présence de crises d'épilepsie non contrôlées après l'intervention chirurgicale, définie à la fois comme :
 1. Des crises d'épilepsie persistantes interférant avec les activités de la vie quotidienne.
 2. ET l'échec de trois lignes de traitement antiépileptique, y compris au moins un traitement combiné.
- 4 Présence de contre-indication à la radiothérapie.
- 5 Hypersensibilité à la dacarbazine (DTIC), à la substance active ou à l'un des excipients utilisés pour les gélules de TMZ Traitement précédent par chimiothérapie, ou radiothérapie précédente du cerveau.
- 6 Grossesse ou allaitement.
- 7 Infection connue au VIH, à l'hépatite B chronique ou à l'hépatite C.
- 8 Incapacité à prendre un médicament par voie orale (par ex., vomissements fréquents, occlusion partielle de l'intestin).
- 9 Affection médicale sévère ou non contrôlée concomitante (par ex., infection systémique active, diabète, hypertension, maladie coronarienne, affection psychiatrique) qui, selon l'investigateur, compromettrait la sécurité du patient ou compromettrait l'aptitude du patient à terminer l'étude.
- 10 Précédente ou deuxième pathologie maligne invasive, sauf cancer de la peau autre qu'un mélanome, cancer du col de l'utérus entièrement réséqué ou cancer de la prostate entièrement réséqué (avec PSA inférieur ou égal à 0,1 ng/ml). D'autres cancers pour lesquels le sujet a terminé un traitement potentiellement curatif plus de 3 ans avant l'entrée dans l'étude sont autorisés.
- 11 Présence de toute circonstance psychologique, familiale, sociologique ou géographique pouvant entraver l'observance du protocole de l'étude et du programme de suivi ; ces circonstances doivent faire l'objet d'une discussion avec le patient avant l'enregistrement dans l'essai.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Avril 2019
Fin estimée des inclusions : Avril 2026
Nombre de patients à inclure : 624

Informations complémentaires

Recherche translationnelle :

Il est important d'évaluer les marqueurs permettant d'identifier les patients chez qui une politique de surveillance active n'est pas recommandée ou qui présentent un risque de développer des complications retardées.

En outre, l'identification des facteurs prédictifs qui pourraient déterminer le moment où commencer la RT et la chimiothérapie pourrait aider à la mise en œuvre d'une approche de surveillance active dans la pratique clinique. Un bloc de tissu archivé prélevé lors de la chirurgie diagnostique sera recueilli à l'entrée dans l'étude (obligatoire). Un bloc de tissu provenant du prélèvement chirurgical de chaque intervention séquentielle (le cas échéant) et un échantillon de sang (4 ml) lors de l'entrée dans l'étude (4 ml) seront également prélevés (facultatif). Tous les échantillons seront conservés à l'Integrated Biobank du Luxembourg.

Les échantillons prélevés seront utilisés pour une future recherche, qui pourrait inclure :

- Étude rétrospective de l'examen pathologique.
- Identification des caractéristiques moléculaires, tant au niveau de l'ADN qu'au niveau des protéines, associées aux résultats dans les deux bras de traitement.
- Évaluation du statut de méthylation par test de méthylation et modifications associées dans l'expression des gènes à l'entrée dans l'étude et après la récurrence.
- Radiogénomique : corrélation des caractéristiques moléculaires et des clichés.

Etablissement(s) participant(s)

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Olivier CHINOT
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Emilie LE RHUN
CHRU de Lille
Email : emilie.lerhun@chru-lille.fr

Promoteur(s)

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Dernière mise à jour le 03 avril 2020
