

## IC 2012-07 - PNET 5 MB-SR (dernière mise à jour : 20/05/2019)

<http://archimaid.fr/index.php?action=show&id=650>

### Informations générales

**Titre de l'étude :** Etude internationale concernant les enfants de plus de 5 ans atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de faible risque (PNET 5 MB- LR) ou de risque moyen

**Traitement :**

**Type d'étude :** Ciblage moléculaire / Innovation thérapeutique

**Phase :** II/III      **Stade :** NA      **Ligne(s) :** 1

**Schéma :** L'étude PNET 5 MB concerne les enfants atteints de médulloblastome de risque standard (catégorie de patients définie selon les critères de risque classiquement utilisés internationalement jusqu'à présent, y compris lors de la dernière étude européenne de la SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) HIT-SIOP PNET 4). L'utilisation des facteurs de risque biologique permet aujourd'hui d'adapter l'intensité du traitement et le type d'essai clinique proposé : l'activation de la voie WNT, (reflétée par l'étude du statut de la  $\beta$ -caténine dans les cellules tumorales) et l'âge du patient (on ne tient compte de la voie d'activation que chez les enfants de moins de 16 ans), seront les critères distinguant les patients inclus dans l'étude PNET 5 MB-LR de ceux inclus dans l'étude PNET 5 MB-SR. Les évaluations diagnostiques initiales (imagerie, stadage, histologie et biologie tumorale) sont identiques dans les deux études.

**Objectif principal PNET MB – LR :**

Confirmer que le taux de survie sans évènement (EFS) à 3 ans chez les enfants et adolescents atteints de médulloblastome de risque standard avec profil biologique de faible risque reste supérieur à 80% après traitement par une irradiation crâniospinale à la dose réduite de 18 Gy, avec surimpression locale, sans chimiothérapie concomitante, suivie d'une chimiothérapie d'entretien d'intensité réduite.

**Objectifs secondaires PNET MB – LR:**

- évaluer le taux de survie globale (OS) et le pattern de rechute dans ce groupe de patients
- étudier les effets tardifs de cette approche thérapeutique, en se focalisant sur l'état de santé (HUI) (« Health Utilities Index ») et la qualité de la survie, incluant des évaluations simplifiées et standardisées sur le plan neuropsychologique, endocrinien et de l'audition
- dans l'étude biologique, évaluer de façon prospective un panel d'anomalies tumorales dans les domaines des voies de signalisation et de marqueurs moléculaires anormaux, en utilisant des outils immuno-histochimiques (IHC), des analyses d'expression d'ARN, des analyses d'ADN et en cherchant à savoir si ces marqueurs biologiques sont corrélés avec l'évolution de la maladie dans ce groupe de patients.

**Objectif principal PNET MB – SR :**

- tester si la survie sans évènement des enfants et adolescents traités pour un médulloblastome de risque standard avec un profil biologique de risque moyen diffère chez les patients recevant du carboplatine pendant l'irradiation et chez les patients n'en recevant pas (le traitement comprenant une irradiation crâniospinale à 23,4 Gy, une surimpression locale de 30,6 Gy suivie d'une chimiothérapie d'entretien)

**Objectifs secondaires PNET MB – SR :**

- voir PNET 5 MB-SR
- analyse comparative entre les deux bras de traitement en ce qui concerne la survie globale, le contrôle tumoral local / pattern de rechute et les effets tardifs des traitements
- évaluer la faisabilité du traitement par carboplatine pendant l'irradiation

### Spécialités / Localisations

**Spécialité n°1** : Oeil, cerveau et autres parties du système nerveux central

**CIM10 - Localisation n°1** : **C71** - Tumeur maligne de l'encéphale

## Critères

**Critères d'inclusion** : Critères d'inclusion PNET MB – LR

a) Age au diagnostic supérieur à 5 ans et inférieur à 16 ans. On considère que la date de chirurgie d'exérèse correspond à la date du diagnostic

b) Médulloblastome histologiquement prouvé, y compris les variants suivants, selon la classification OMS (2007) :

- médulloblastome classique,
- médulloblastome nodulaire / desmoplasique

c) Pas d'amplification de CMYC ou NMYC

d) Médulloblastome de risque standard défini par :

- exérèse totale ou subtotale avec une surface de résidu maximale de 1,5 cm<sup>2</sup> (en coupe axiale où le résidu est le plus important) sur l'imagerie post-opératoire précoce (en principe IRM plutôt que TDM) en relecture centralisée
- pas de métastases dans le SNC en IRM en relecture centralisée
- pas d'atteinte extra-névraxique clinique patente

Les patients ré-opérés d'emblée pour un reliquat et ayant finalement un résidu d'une surface <1,5 cm<sup>2</sup> seront éligibles si la réintervention est effectuée dans les deux semaines de la première exérèse et si le délai pour débiter la radiothérapie peut être respecté

e) Pas de cellule tumorale à l'examen cytologique du produit de cyto-centrifugation du LCR prélevé par ponction lombaire en post-opératoire.

Envoi d'un tube de sang (obligatoire) et du LCR (recommandé)

f) 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  $\beta$ -caténine (obligatoire), ou (ii) par l'expression nucléaire de la  $\beta$ -caténine en immunohistochimie (obligatoire) associée à une mutation de la  $\beta$ -caténine, ou (iii) par l'expression nucléaire de la  $\beta$ -caténine en immunohistochimie associée monosomie 6 en CGH array (optionnel).

g) Pas d'autre traitement antérieur pour le médulloblastome que la prise en charge chirurgicale

h) Début de la radiothérapie en principe dans les 28 jours post-opératoire (accepté jusqu'à J40)

i) Vérification de la conformité des critères d'éligibilité. Les patients doivent être inclus dans les 28 jours suivants la première chirurgie (35 jours en cas de deuxième chirurgie). L'inclusion des patients n'est pas possible au-delà 40 jours après la chirurgie ou après le début de la radiothérapie.

j) Signes vitaux (Température, FC, TA, FR) dans les normes pour l'âge

k) CTC grades < 2 pour les fonctions hépatiques, rénales et hématologiques et auditives (oreille interne)

l) Pas de déficit auditif significatif (tympánogramme normal ; audiométrie ne montrant pas de déficit  $\geq 20$ dB à 1-3 kHz)

m) Pas de contre-indication médicale à la chimiothérapie ni la radiothérapie telle que certains syndromes prédisposant aux cassures de brins d'ADN

(Fanconi, Nijmwegén) ou autres raisons ;

n) Pas de contexte évocateurs de syndromes de Turcot et Li Fraumeni.

o) Consentement écrit des parents/titulaires de l'autorité parentale et non opposition des patients, y compris pour les études biologiques

p) Approbation du CPP, y compris pour les études biologiques

Critères d'inclusion PNET MB – SR

voir PNET 5 MB-LR, sauf:

f) Profil biologique de risque moyen défini par l'absence d'activation de la voie WNT. Celle-ci est définie par (i) l'absence d'expression nucléaire de la  $\beta$ -caténine en immunohistochimie (obligatoire), associée à une absence de mutation de la  $\beta$ -caténine (obligatoire) et à une monosomie 6 en CGH array (optionnel) ou (ii) par l'expression nucléaire de la  $\beta$ -caténine en immunohistochimie (obligatoire) associée à une absence de mutation de la  $\beta$ -caténine et à une monosomie 6, ou (iii) monosomie 6 en l'absence d'expression nucléaire de la  $\beta$ -caténine en immunohistochimie ou de mutation de la  $\beta$ -caténine. Les patients de plus de 16 ans qui présentent un médulloblastome avec activation de la voie WNT seront éligibles pour cette étude.

**Critères de non-inclusion** : Critères de non inclusion PNET MB – LR

- a) L'un des critères d'inclusion fait défaut
- b) PNET supra-tentorielles ou du tronc cérébral
- c) Tumeur térétoïde rhabdoïde atypique
- d) Médulloepithéliome, épendymoblastome
- e) Médulloblastome à grandes cellules/anaplasique en relecture centralisée
- f) Profil biologique défavorable défini par l'amplification de MYCC ou MYCN ou par le statut du sous-groupe WNT
- g) Médulloblastome métastatique (sur l'IRM CS et/ou la détection de cellules tumorales lors de l'analyse du LCR prélevé par PL en post-opératoire)
- h) Patient préalablement traité pour une tumeur cérébrale ou tout type de tumeur maligne
- i) Maladies cassantes
- j) Patientes enceintes
- k) Patientes sexuellement actives sans contraception fiable
- l) Patients ne pouvant être suivis régulièrement pour des raisons psychosociales, familiales ou géographiques
- m) Patients chez qui l'on peut s'attendre à une mauvaise compliance aux règles de prise en charge de la toxicité

Critères d'inclusion PNET MB – SR  
voir PNET 5 MB-LR.

## Informations promoteur

**Nom du promoteur** : Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

**Type de promoteur** : Institutionnel

**Adresse** : Allemagne : université de Hambourg - 00000 HORS FRANCE

**Coordonnateur** : - *Mail* : - *Tél* :

## Informations centre investigateur n°1

**Nom du centre** : Centre Oscar Lambret

**Adresse** : 3 Rue Frédéric Combemale 59000 LILLE

**Investigateur** : Docteur SUDOUR-BONNANGE

**TEC / ARC / IDE** : Unité Intégrée de Recherche Clinique - *Mail* : investigation@o-lambret.fr - *Tél* : 03.20.29.59.35

**Statut de l'essai** : OUVERT

## Liens utiles

**INCa (français)** : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-PNET-5-etude-de-phase-2-3-randomisee-et-multicentrique-évaluant-le-taux-de-survie-sans-evenement-chez-des-enfants-de-plus-de-5-ans-ayant-un-medulloblastome-de-risque-standard-avec-un-profil-biologique-de-faible-risque->

[PNET-5-MB-LR-ou-de-risque](#)

**ClinicalTrials.gov (anglais)** : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02066220>

**Institut Curie** : <https://ressources-aura.fr/fichier/3279>