

SYNOPSIS METAL (GFPC 07- 01)

TITRE	Essai de Phase II de chimiothérapie par cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) en première ligne pour le traitement des patients porteurs d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avec métastases cérébrales asymptomatiques
PROMOTEUR	CHU de Brest
CENTRES PARTICIPANTS	Investigateurs du Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC)
INVESTIGATEUR PRINCIPAL	Dr Gilles ROBINET Institut de Cancérologie et d'Hématologie, CHU de Brest.
RÉDACTEURS	- Dr Fabrice Barlési, CHU de Marseille. - Dr Isabelle Monnet, CHI Créteil.
DUREE DE L'ETUDE ET CALENDRIER	- Durée d'inclusion : 12 mois - Durée de traitement par patient : 6 mois - Durée de suivi post-traitement par patient : 12 mois - Durée totale de l'étude : 30 mois - Début des inclusions : 1 ^{er} trimestre 2008
RATIONNEL	<p>Les patients porteurs de CBNPC présentent fréquemment des localisations secondaires cérébrales : 10% au moment du diagnostic initial et 40% au cours de l'évolution (1).</p> <p>Dans la majorité des cas, le traitement neuro-chirurgical est contre-indiqué du fait de la situation anatomique ou de la multiplicité des localisations cérébrales, de l'absence de contrôle de la tumeur primitive, le plus souvent inextirpable chirurgicalement, ou de l'existence de métastases extra-cérébrales. Les métastases cérébrales sont alors la cause du décès dans 30 à 50% des cas.</p> <p>Dans cette situation, la prise en charge standard des patients repose sur des soins de support (traitement anti-oedémateux par corticoïdes, traitement anti-convulsivant en cas de crise convulsive, traitement antalgique, etc.) et sur la radiothérapie pan-cérébrale (30 grays en 10 fractions sur tout l'encéphale) (2).</p> <p>Longtemps discutée, le rôle de la chimiothérapie systémique chez les patients en bon état général est maintenant admis (3). Néanmoins, la place de nouvelles drogues de chimiothérapie, comme le pemetrexed (Alimta®), doit encore être précisée.</p>
OBJECTIFS	<p>Principal : Taux de réponse objective</p> <p>Secondaires : Survie sans progression après la première ligne, profil de tolérance de l'association cisplatine plus pemetrexed (Alimta®) dans cette population de patients, survie globale.</p>
METHODES	Essai de phase II, multicentrique, ouvert, non randomisé (un seul groupe, comparaison avant-après).

<p>CRITERES D'INCLUSION</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patients avec un cancer bronchique non à petites cellules prouvé histologiquement ou cytologiquement. 2. Patients avec métastase(s) cérébrale(s) non opérable(s) à visée curative. 3. Au moins une lésion cérébrale mesurable selon les critères RECIST. 4. ECOG Performance Status ≤ 2. 5. Pas de chimiothérapie préalable pour ce cancer. 6. Une chirurgie préalable est autorisée en cas de rechute ou progression documentée. 7. Fonctions biologiques adéquates : hématologique (PNN $\geq 1.5 \times 10^9/L$, plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$, et hémoglobine ≥ 9 g/dL), hépatique (bilirubine ≤ 1.5 fois la limite supérieure de la normale LSN, phosphatases alcalines, aspartate transaminase (ASAT) et alanine transaminase (ALAT) $\leq 3.0 \times LSN$ (ou $\leq 5 \times LSN$ en cas de métastases hépatiques); rénale (clairance de la créatinine (CrCl) ≥ 60 mL/min par la formule standard de Cockcroft and Gault). 8. Consentement signé par le patient. 9. Patients âgés de plus de 18 ans. 10. Survie estimée d'au moins 12 semaines. 11. Contraception effective pour les femmes en âge de procréer pendant et durant les 6 mois après le traitement.
<p>CRITERES DE NON INCLUSION</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Patients porteurs d'une lésion cérébrale éligible pour une prise en charge neurochirurgicale ou radiochirurgicale à visée curatrice. 2. Métastase(s) cérébrale(s) symptomatique(s). 3. Antécédent de radiothérapie pancrébrale. 4. Incapacité à prendre la supplémentation vitaminique par acide folique ou vitamine B12, ou la prémédication par dexaméthasone (ou autre corticoïde équivalent), ou toute incapacité à se conformer aux procédures de l'étude. 5. Antécédent de cancer, à l'exception des cancer du col utérin in situ, cancer cutané autre que mélanome, cancer de prostate de bas grade (score de Gleason < 6) traité de manière adéquate, sauf si ce cancer a été diagnostiqué et traité depuis plus de 5 ans sans signe de récurrence. 6. Patients présentant une pathologie systémique qui de l'avis de l'investigateur compromet sa participation à l'étude pour des raisons de tolérance du traitement ou de compliance. 7. Patients incapables de stopper leur traitement par aspirine lorsque la dose est > 1300 mg/j, ou leur traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien deux jours avant, le jour et deux jours après l'administration de pemetrexed (Alimta®). 8. Patients présentant un 3ème secteur (épanchement pleural, ascite) détectable cliniquement et non contrôlable par des mesures simples de type ponction évacuatrice ou autre traitement avant l'inclusion dans l'étude. 9. Patients présentant une neuropathie de grade > 2 selon les critères CTC v3.0. 10. Patients dont la compliance prévisible ou l'éloignement géographique rend le suivi difficile. 11. Femme enceinte ou allaitant. 12. Perte de poids significative ($\geq 10\%$) pendant les 6 semaines précédant l'inclusion dans l'étude.

	13. Vaccination contre la fièvre jaune dans les 30 jours précédant l'inclusion dans l'étude.
--	--

TRAITEMENT	<p>Pemetrexed (Alimta®) 500mg/m² IV en perfusion de 10 min, précédé de la prémédication habituelle par acide folique, vitamine B12 et corticoïdes, et cisplatine 75mg/m² IV 60 min au jour 1 avec hydratation adéquate. Les cycles seront répétés tous les 21 jours.</p> <p>La radiothérapie pancrébrale sera administrée avec des photons de haute énergie systématiquement après le 6ème cycle de chimiothérapie, ou en cas de maladie stable après le cycle 4 ou à n'importe quel moment en cas de progression de la maladie. La dose sera de 3Gy par fraction, 1 fraction par jour, pendant 10 jours.</p> <p>En cas de progression de la maladie, pour les patients éligibles à une seconde ligne, le traitement est laissé au libre choix de l'investigateur. L'erlotinib à la dose de 150mg/jour est une option.</p>
BILAN INITIAL ET EVALUATION	<p>Bilan initial</p> <p><u>Examen clinique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Poids (perte pondérale chiffrée), taille, surface corporelle. - Etat général selon les critères de l'OMS (cf. annexe 7). - Etat neurologique selon les critères d'Order (cf. annexe 9). - Les lésions cibles et non cibles doivent être déterminées et mesurées (pour les lésions cibles) selon les critères RECIST. - Consentement informé écrit et signé. - Questionnaire de qualité de vie : EORTC QLQ C30 + LC13 (cf. annexe 12). <p><u>Biologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Numération formule sanguine. - Ionogramme sanguin, calcémie, créatininémie, urée sanguine. - Bilan Hépatique. - Bilan d'hémostase. <p><u>Para-clinique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Radiographie thoracique de face. - Electrocardiogramme. - TDM thoracique avec coupes sur les surrénales. - Fibroscopie bronchique. - TDM cérébral systématique. Une lésion unique fera pratiquer systématiquement une IRM cérébrale sauf si celle ci est jugée non résécable par les neurochirurgiens. - TDM hépatique ou échographie hépatique. - Scintigraphie osseuse +/- radiographie localisée sur les zones d'hyperfixation scintigraphie, si point d'appel. <p>Pendant le traitement</p> <p><u>Examen clinique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Poids, taille, surface corporelle. - Etat général selon les critères de l'OMS (cf. annexe 7). - Etat neurologique selon les critères d'Order (cf. annexe 9). - Evaluation de la tolérance au traitement selon les critères CTC v3.0. <p><u>Questionnaire de qualité de vie :</u> EORTC QLQ C30 + LC13 (voir annexe 12)</p>

	<p><u>Biologie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Numération formule sanguine. - Ionogramme sanguin, calcémie, créatininémie, urée sanguine. - Bilan hépatique. <p><u>Para-clinique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Radiographie thoracique. - Scanner thoracique avec coupes sur les surrénales. - Scanner cérébral (ou IRM cérébrale si réalisée initialement) systématique. - TDM hépatique ou échographie hépatique. - Scintigraphie osseuse +/- radiographie localisée sur les zones d'hyperfixation scintigraphie, si point d'appel. <p>Après le traitement</p> <p><u>Examen clinique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Poids. - Etat général selon les critères de l'OMS (cf. annexe 7). - Etat neurologique selon les critères d'Order (cf. annexe 9). - Evaluation de la tolérance au traitement selon les critères CTC v3.0. <p><u>Biologie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Numération formule sanguine. - Ionogramme sanguin, calcémie, créatininémie, urée sanguine. - Bilan hépatique. <p><u>Para-clinique</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Radiographie thoracique de face. - Scanner thoracique avec coupes sur les surrénales. - Scanner cérébral (ou IRM cérébrale si réalisée initialement) systématique. - . - TDM hépatique ou échographie hépatique. - Scintigraphie osseuse +/- radiographie localisée sur les zones d'hyperfixation scintigraphie, si point d'appel.
<p>CRITERES DE JUGEMENT</p>	<p>Critère de jugement principal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective sur les lésions cérébrales. <p>Critères de jugement secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective globale. - survie sans progression après cisplatine plus pemetrexed (Alimta®). - Profil de tolérance. - Qualité de vie. - Symptômes neurologiques. Survie globale. <p>Critères d'évaluation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse : critères RECIST - Tolérance : critères NCIC-CTC (version 3.0) - Qualité de vie: EORTC QLQ C30 + LC13 (voir annexe 12).

<p>STATISTIQUES</p>	<p>Jusqu'à 45 patients seront inclus dans cette étude de phase II à un bras, avec la possibilité de stopper l'étude plus tôt en cas d'efficacité insuffisante du traitement (analyse en 2 étapes de Simon). Approximativement 90% des patients seront évaluables pour la réponse, et un échantillon de 40 patients évaluables est nécessaire. L'étude inclura 20 patients dans une 1^{ère} phase. Si aucun patient ne répond au traitement, celui-ci sera considéré comme inefficace dans cette population, sauf en cas de considérations cliniques contraires. Si au moins une réponse est observée chez les 20 premiers patients, alors les inclusions se poursuivront pour 20 patients supplémentaires. Si moins de 5 patients sur 40 présentent une réponse objective au traitement, celui-ci sera considéré comme inefficace sauf en cas de considérations cliniques contraires. Si 5 réponses objectives ou plus sont observées parmi les 40 patients évaluables, ce traitement sera considéré pour de plus amples investigations.</p> <p>Ces considérations statistiques sont basées sur un risque alpha de 5% et une puissance de 90% au regard de l'hypothèse nulle H0 que le taux de réponse est de 5% versus l'hypothèse alternative Ha que le taux de réponse est de 20%.</p> <p>Les paramètres de l'étude seront décrits sur la base des statistiques descriptives suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variables quantitatives : moyenne, médiane, déviation standard, minimum et maximum - Variables qualitatives : fréquences et pourcentages <p>Tous les effets du traitement seront estimés avec un risque bilatéral de 5% sauf indication contraire. Toutes les autres analyses exploratoires seront conduites de manière considérée comme appropriée.</p>				
<p>SURVEILLANCE ET ADAPTATION DE DOSES</p>	<p>Surveillance</p> <p>Avant chaque administration de pemetrexed, une numération-formule sanguine complète (NFS) avec mesure du taux de plaquettes doit être réalisée. Un bilan biochimique sera réalisé avant chaque administration de la chimiothérapie pour évaluer les fonctions hépatique et rénale.</p> <p>Avant le début de chaque cycle de chimiothérapie, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) doit être supérieur ou égal à 1500 cellules/mm³ et le nombre de plaquettes supérieur ou égal à 100 000 cellules/mm³.</p> <p>La clairance de la créatinine doit être supérieure ou égale à 60 ml/min.</p> <p>Le taux de bilirubine totale doit être inférieur ou égal à 1,5 fois la limite supérieure de la normale. Les taux de phosphatases alcalines (PA), d'aspartate transaminase (ASAT ou SGOT) et d'alanine transaminase (ALAT ou SGPT) doivent être inférieurs ou égaux à 3 fois la limite supérieure de la normale. Des taux de phosphatases alcalines, d'ASAT et d'ALAT inférieurs ou égaux à 5 fois la limite supérieure de la normale sont acceptables en cas de métastases hépatiques.</p> <p>Adaptation de doses</p> <p>- En fonction de la toxicité hématologique :</p> <table border="1" data-bbox="523 1928 1350 2033"> <tr> <td data-bbox="523 1928 938 2000">Au nadir: PNN < 500 /mm³ et plaquettes ≥ 50 000 /mm³</td> <td data-bbox="938 1928 1350 2000">75 % de la dose précédente dose (Alimta® et cisplatine)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 2000 938 2033">Au nadir: plaquettes ≤ 50 000</td> <td data-bbox="938 2000 1350 2033">50 % de la dose précédente</td> </tr> </table>	Au nadir: PNN < 500 /mm ³ et plaquettes ≥ 50 000 /mm ³	75 % de la dose précédente dose (Alimta® et cisplatine)	Au nadir: plaquettes ≤ 50 000	50 % de la dose précédente
Au nadir: PNN < 500 /mm ³ et plaquettes ≥ 50 000 /mm ³	75 % de la dose précédente dose (Alimta® et cisplatine)				
Au nadir: plaquettes ≤ 50 000	50 % de la dose précédente				

/mm3 qqsoit le taux de PNN	dose (Alimta® et cisplatine)
----------------------------	------------------------------

- En fonction des toxicités non-hématologiques:

En cas de toxicité de grade ≥ 3 (sauf neurotoxicité), le traitement par Alimta® doit être suspendu jusqu'à récupération d'un niveau égal à celui d'avant le début du traitement. Le traitement doit être continué selon les recommandations ci-dessous :

CTC grade*	Alimta® dose (mg/m ²)	Cisplatine dose (mg/m ²)
Toxicité Gr3-4, sauf mucite	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Diarrhée nécessitant une hospitalisation (qqsoit le grade) ou diarrhée de Gr3-4	75 % de la dose précédente	75 % de la dose précédente
Mucite Gr3-4	50 % de la dose précédente	100 % de la dose précédente

- En fonction de la toxicité neurologique :

En cas de neurotoxicité, le traitement doit être continué selon les recommandations ci-dessous. En cas de neurotoxicité de grade 3-4, le traitement doit être définitivement arrêté.

CTC grade*	Alimta® dose (mg/m ²)	Cisplatine dose (mg/m ²)
0-1	100% de la dose précédente	100% de la dose précédente
2	100% de la dose précédente	50% de la dose précédente

Le traitement par Alimta® doit être stoppé si le patient présente une toxicité hématologique ou extra-hématologique de Gr3-4 après deux réductions de dose, ou immédiatement en cas de toxicité neurologique de Gr3-4.

- En fonction de la clairance à la créatinine :

Avant le début du cycle, la clairance doit être ≥ 60 ml/min. Un cycle peut être décalé jusqu'à 42 jours pour permettre une récupération des toxicités. Si la créatinine du patient n'est pas ≥ 60 ml/min après 42 jours, le patient doit être sorti de l'étude.

REFERENCES

- Schuetz W. Treatment of brain metastases from lung cancer: chemotherapy. Lung Cancer. 2004;45 Suppl 2:S253-7.
- Tosoni A, Ermani M, Brandes AA. The pathogenesis and treatment of brain metastases: a comprehensive review. Crit Rev Oncol Hematol;52:199-215.
- Robinet G, Thomas P, Breton JL et al. Results of a phase III Study of early versus delayed whole brain radiotherapy with concurrent cisplatin and vinorelbine combination in inoperable brain metastasis of non small cell lung cancer: Groupe Français de Pneumo Cancérologie, Annals of Oncology, 2001, 12,59-67.

Schéma de l'étude

