

**Raccomandazioni per il
trattamento adiuvante del
medulloblastoma
(età ≥ 3 anni) in attesa dei
nuovi protocolli SIOP/AIEOP**

CSS Tumori cerebrali AIEOP

Aprile 2010



RISULTATI PNET IV (2001-2006)

Surgery

RANDOMISATION

HF RT

1.0 Gy x 2

36/60/68/36 Gy + Vcr

Conv RT

1.8 Gy x 1

23.4/54/23.4 Gy + Vcr

Cisplatin, CCNU, Vcr

8 cycles

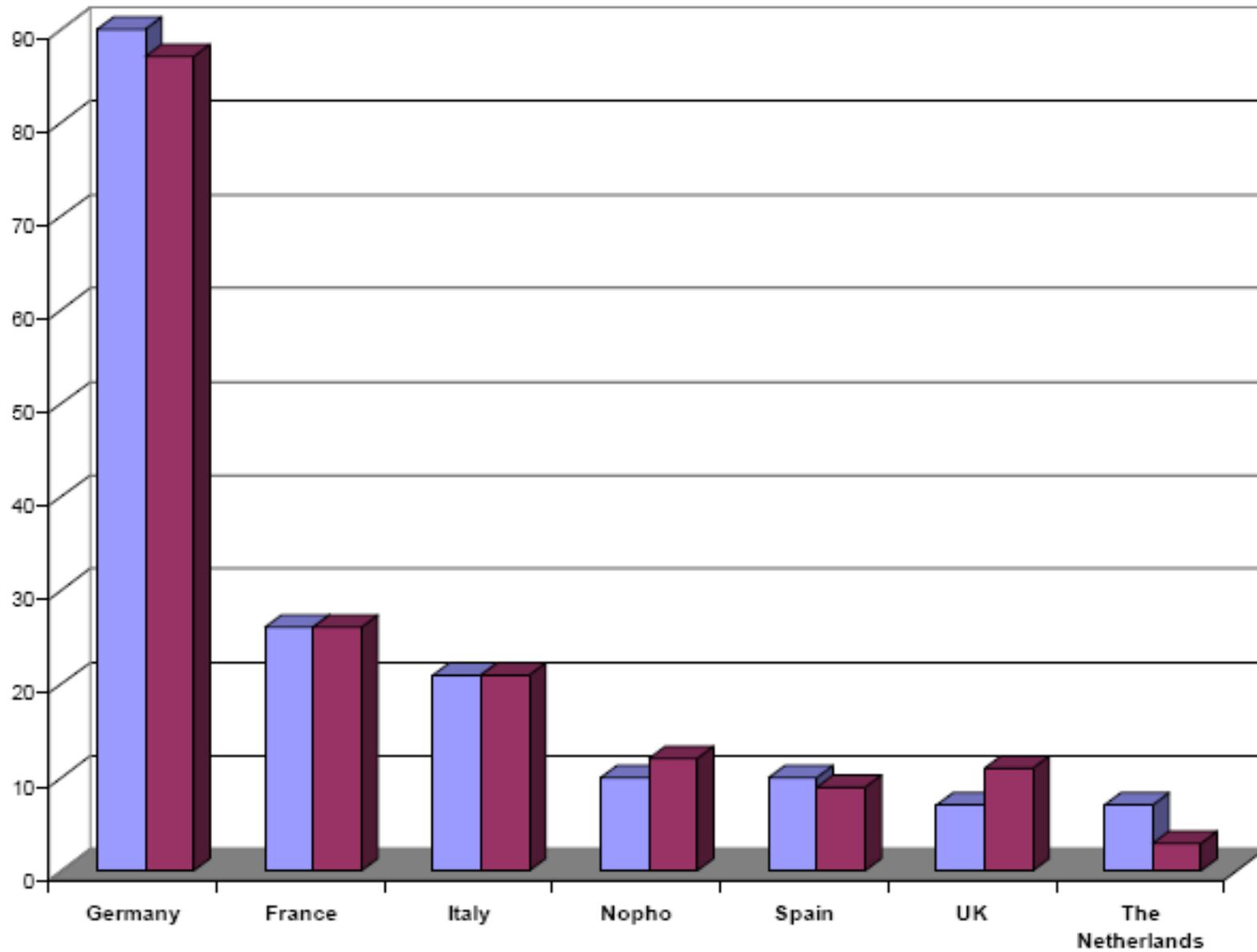
PNET 4 Study accrual

- Jan 2001-December 2006
- ~ 120 treatment centres
- Randomisation at 5 centres

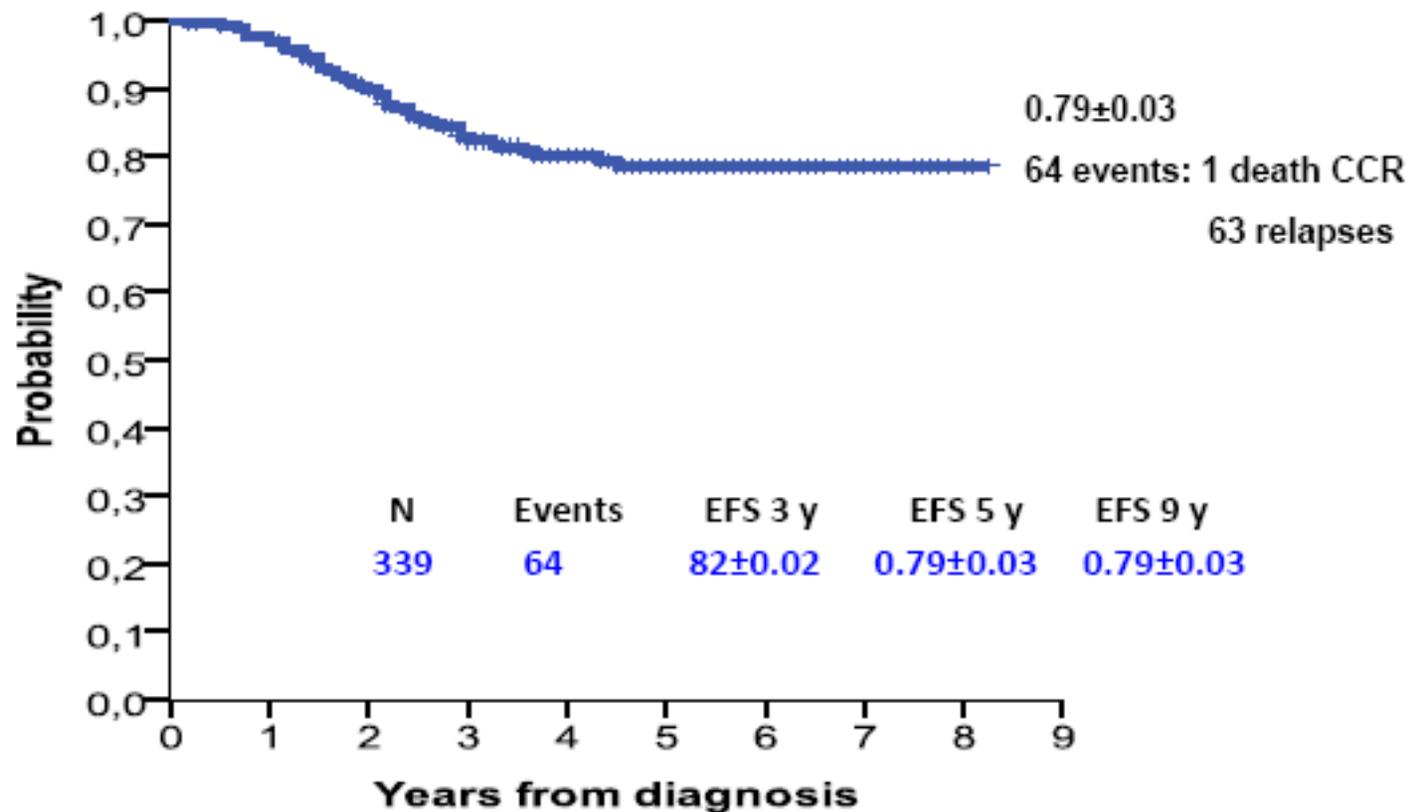
Patients 339

Last patient entered dec 2006

HIT-SIOP PNET 4 Randomization



PNET 4 Event Free Survival n=339



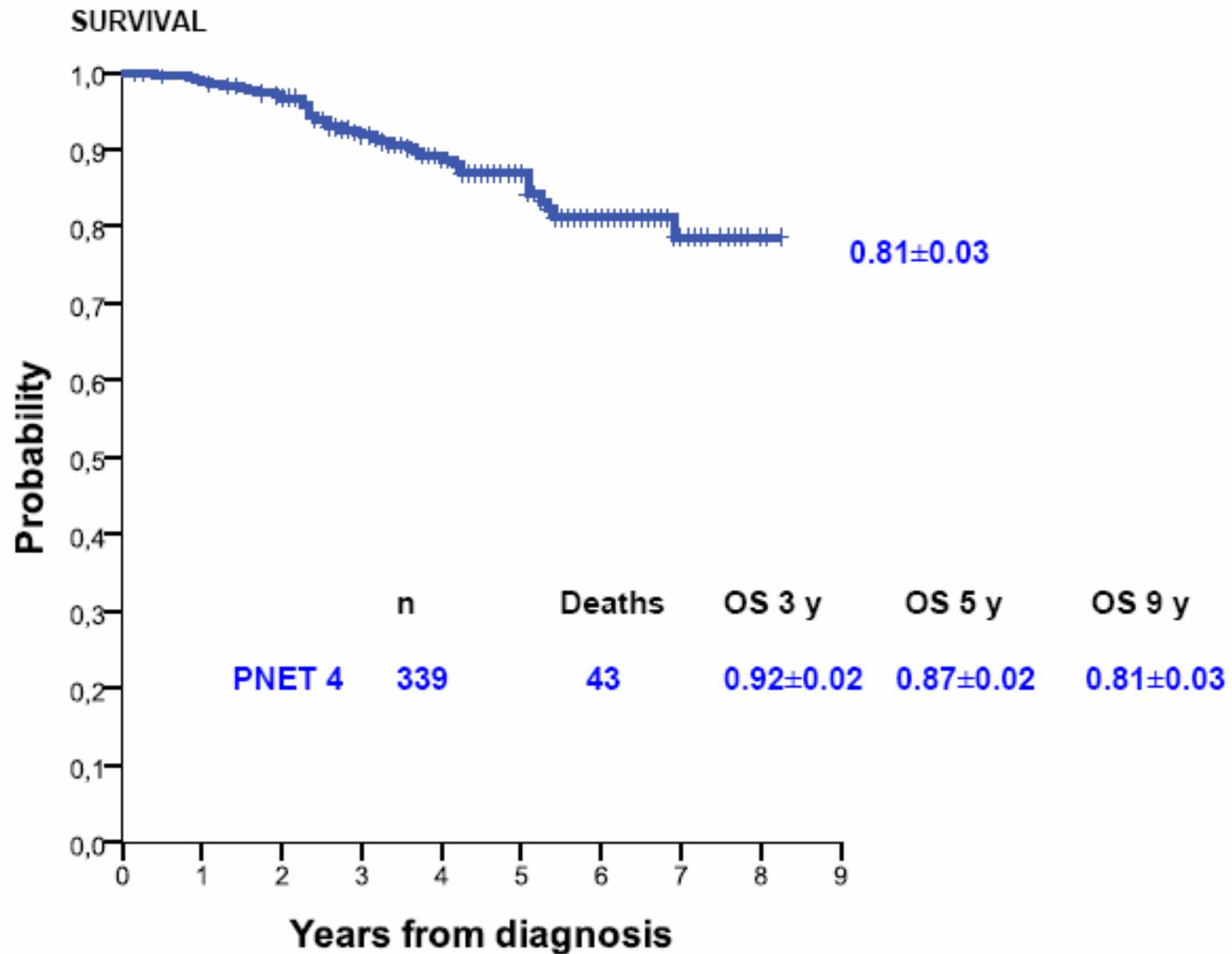
Mean/Md observation time for patients in CR-1 a FU 52/48 months

Mean/Md observation time for relapsed patients 24/24 months

First relapse + 2 months

Latest relapse at + 54 months

PNET 4 Overall Survival



HIT-SIOP PNET 4 SR Chemotherapy

Course 1:

VCR- 82% received planned dose, 13% reduced dose, 5% no VCR
Cisplatin 95% planned dose, 2% reduced dose, 3 % not administered
CCNU 92% planned dose, 7% reduced dose
At Course 1: 3% received Carbo instead of Cisplatin

Course 4:

VCR 81 % received planned dose, 10% reduced dose, 9% no VCR
Cisplatin 76% planned dose, 4 reduced dose. 20% not administered
CCNU 71% planned dose, 22% reduced. 7% no CCNU
At Course 4: 18% received Carbo instead of Cisplatin

Course 8:

VCR 72 % received planned dose, 18% reduced dose, 10% no VCR
Cisplatin 42% planned dose, 4% reduced dose. 44% not instead
CCNU 51% planned dose, 26% reduced, 23% not administered
At Course 8: 46% received Carbo instead of Cisplatin

AUDIOLOGY - OTOTOXICITY - Summary

After RT, before start of chemotherapy.

Information is available in 128 patients.

≤ grade 2: 126 patients;

≥ grade 3: 2 patients;

At end of therapy.

Information is available in 178 and 111 patients.

HIT

≤ grade 2: 166 patients;

≥ grade 3: 12 patients;

Brock:

≤ grade 2:

≥ grade 3:

111 patients;

1 patient;

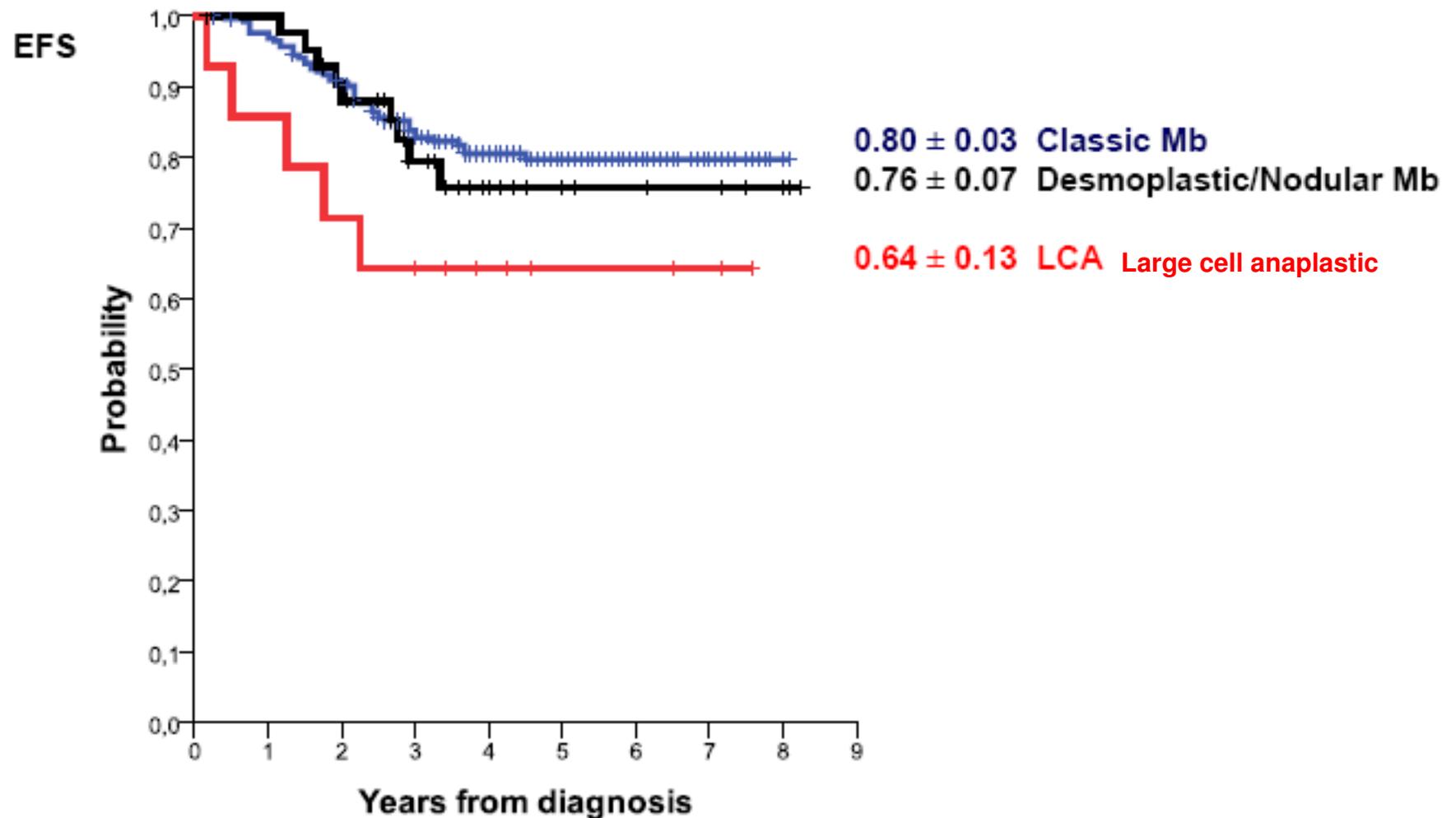
2 years after diagnosis.

Information is available in 38 patients.

≤ grade 2: 35 patients;

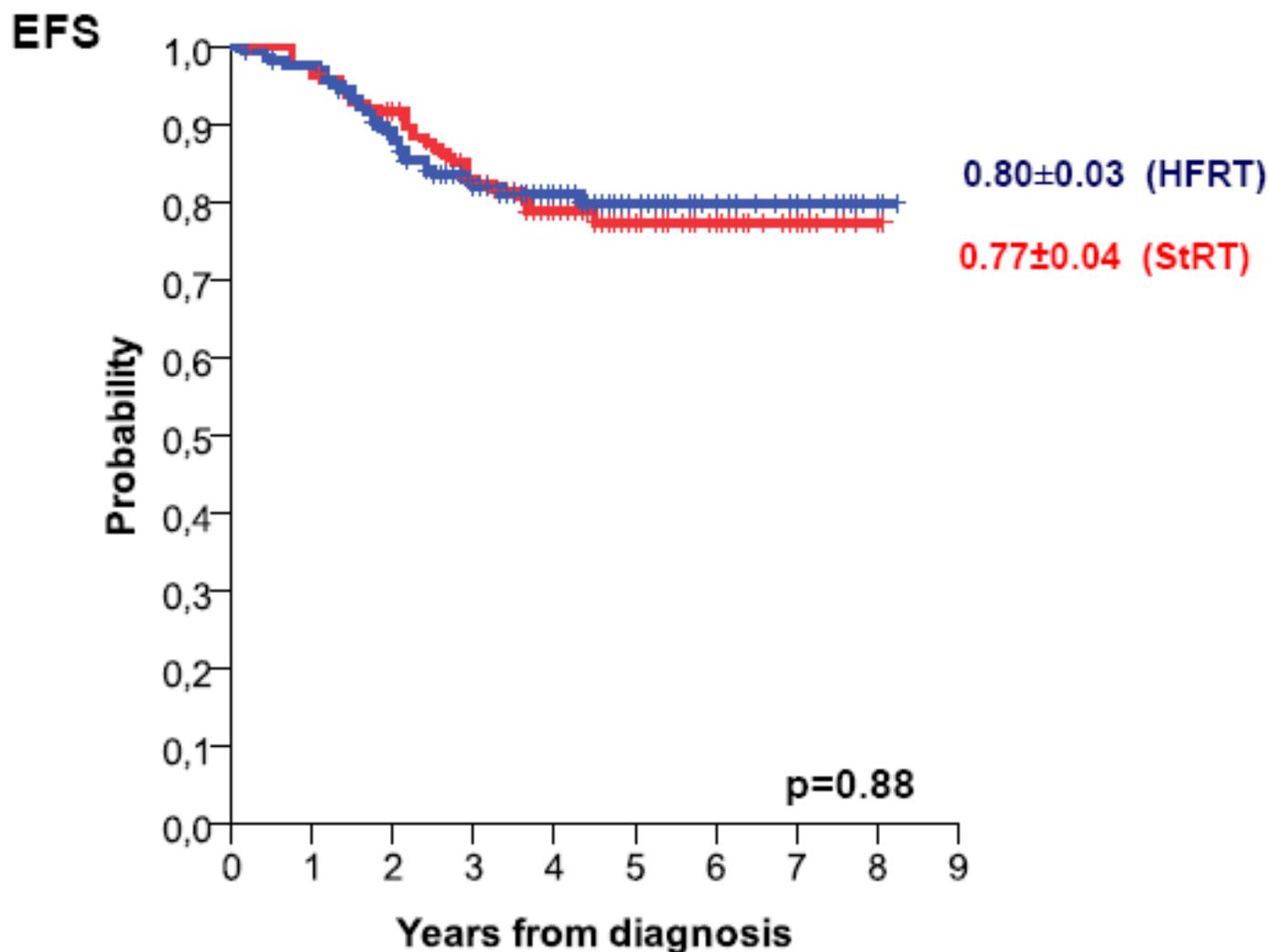
≥ grade 3: 3 patients;

PNET 4 Life tables Central Pathology Review



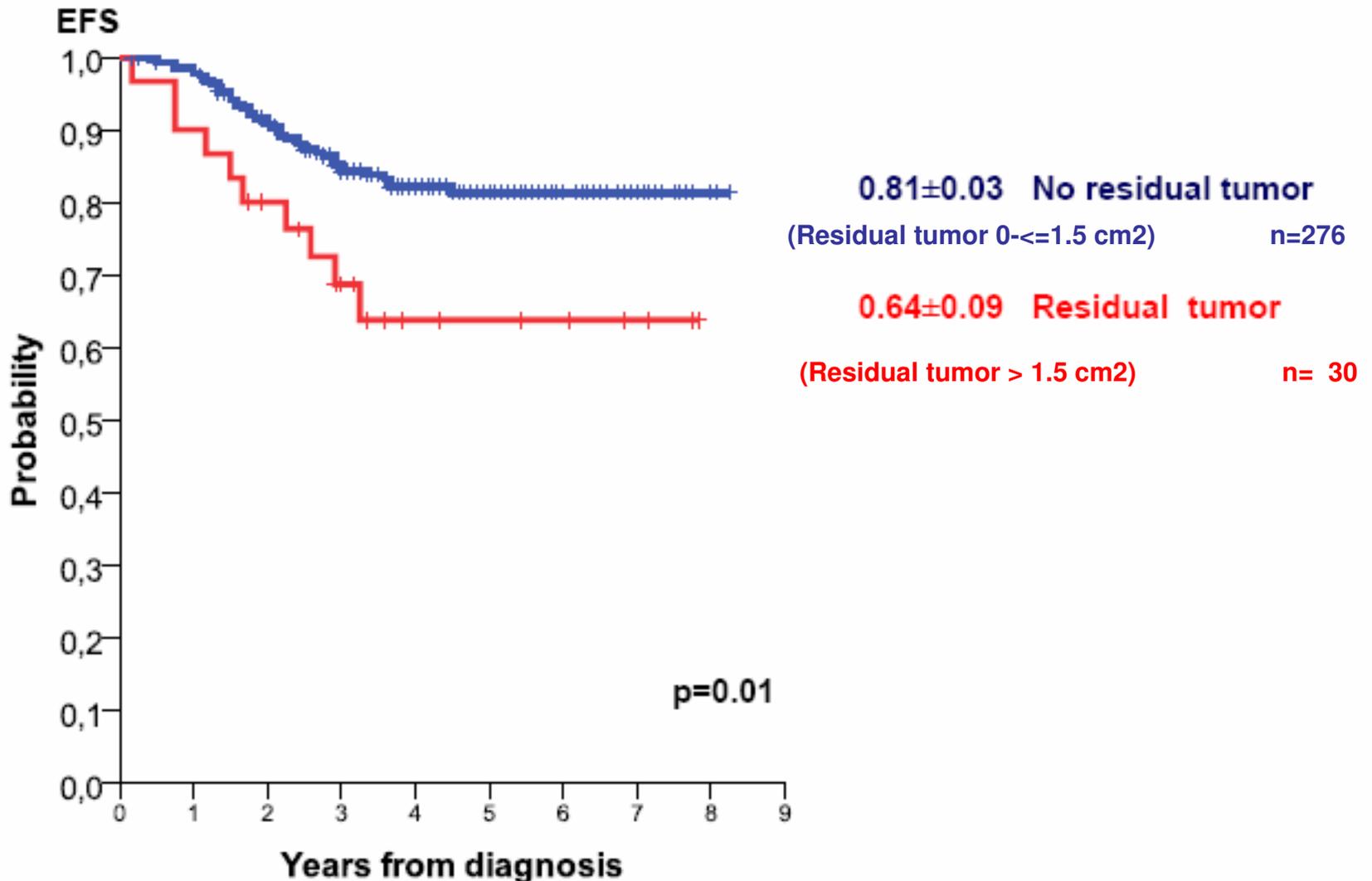
	n	Events	EFS 3 years	EFS 5 years
Classic	256	47	0.85±0.02	0.80±0.03
Desmoplastic/Nodular	43	9	0.80±0.07	0.76±0.07
LCA-	14	5	0.64±0.13	0.64±0.13

PNET 4 Life tables Randomization Arms



	n	Events	EFS 3 y	EFS 5 y
HFRT	170	31	0.82±0.03	0.80±0.03
StRT	169	33	0.82±0.04	0.77±0.04

PNET 4 Life tables Residual Tumor



	n	Events	EFS 3 years	EFS 5 years
No residual tumor	278	46	0.84±0.02	0.81±0.03
Residual tumor	30	10	0.69±0.09	0.64±0.09

Biology group:

Declared representatives so far

National laboratories

- Clifford - UK
- Doz - France
- Pietsch - Germany
- Giangaspero – Italy
- Harberler / Stroebel - Austria
- Van Gool – Belgium

- Switzerland, Spain, Netherlands, Scandinavia,
Others?

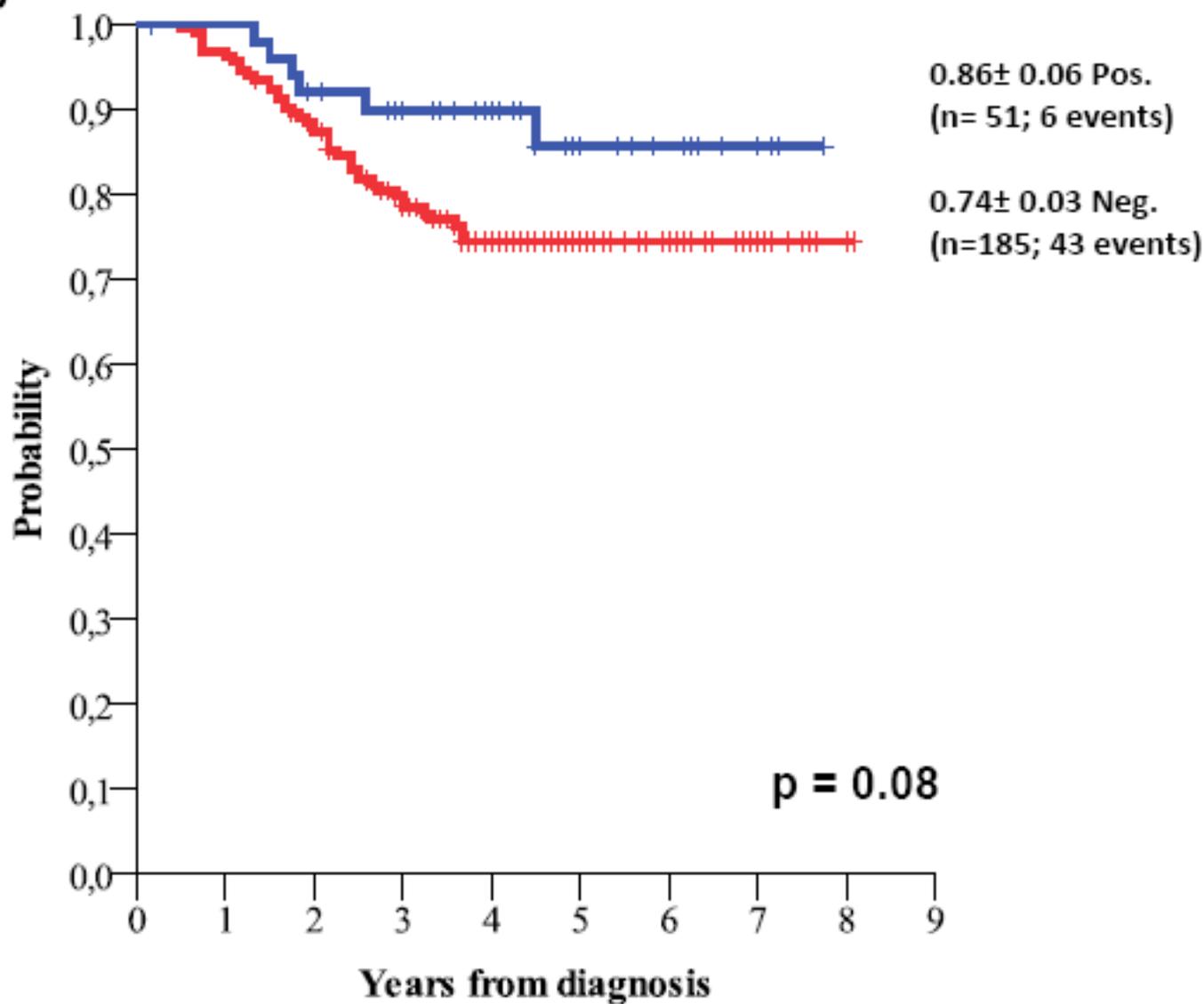
Biological markers analysed

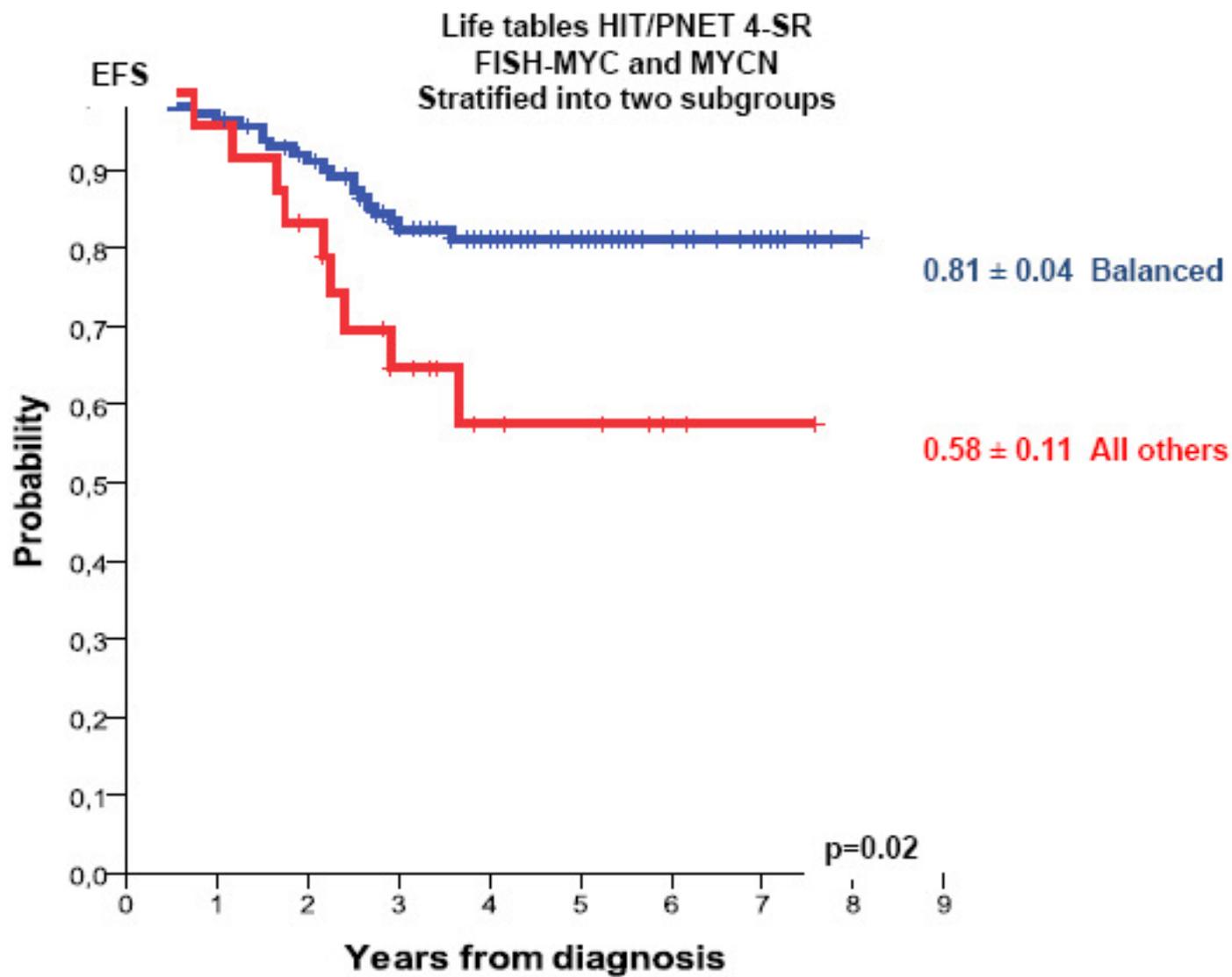
- β catenin ICH (TP) n= 237
- β catenin ICH (TP) + mutation n = 191
- MYC / MYCN PCR (TP) n = 149
- MYC / MYCN FISH (SC) n = 139
- either method MYC /MYCN n =184
- β catenin + MYC/MYCN =156



EFS vs Beta catenin (IHC) positive and negative N= 237

EFS





	n	Events	EFS 3 years	EFS 5 years
Balanced	115	20	0.83±0.04	0.81±0.04
All others (Gain + Ampl.)	24	9	0.65±0.10	0.58±0.11

In base alla valutazione dei fattori di rischio:

CLINICI (metastasi, residuo di malattia)

PATOLOGICI (istologia anaplastica e a grandi cellule)

BIOLOGICI

**sono in corso le elaborazioni di
due nuovi protocolli che terranno
in conto queste variabili**

Concept for next European trials (SIOP)

Standard risk medulloblastoma (> 3-5 years)

Stratification according to clinical and biological parameters

Low Risk (PNET5): **Reduction**

Radiotherapy

Chemotherapy

High Risk (PNET6): **Intensification**

Radiotherapy

±Chemotherapy

Chemotherapy

3 risk groups in M0 MB

LR: PNET 5

- β -catenin+, myc-, res tumor ≤ 1.5 cm², no LCA

SR: PNET 6

- all other M0 MB and pts. without complete marker profile

HR: HR-MB

- myc+ and/or large-cell and anaplastic histology, residual tumor

REQUISITI INDISPENSABILI PER ADERIRE AI NUOVI PROTOCOLLI SIOP

1/2

- **Aggiornare i dati del protocollo precedente** ai referenti (Bertin Torino, Gandola Milano) sia per quanto riguarda il follow-up dei pazienti di PNET IV, che per il materiale richiesto per la valutazione della **qualità del trattamento, in particolare radiante.**
- Indispensabile l'aggiornamento dei dati relativi alla **funzione endocrina, audiologica ed i questionari sulla qualità di vita**
 - I centri coordinatori SIOP **non ritengono affidabili** i centri non disponibili a fornire dati e materiali nei tempi richiesti

REQUISITI INDISPENSABILI PER ADERIRE AI NUOVI PROTOCOLLI SIOP

2/2

- Organizzare fin da ora la **criopreservazione** del materiale neurochirurgico per tutti i pazienti con neoplasie intracraniche (materiale da inviare a fresco in ghiaccio secco, qualora non disponibile banca istituzionale, a Milano-INT, Genova Gaslini, Firenze Meyer, Torino OIRM, Padova Ped) (vedi referenti indicati dal Progetto Pensiero)
- **Centralizzare tutti i campioni istologici di neoplasie intracraniche presso la Neuropatologia dell'Umberto I di Roma diretta dal Prof. Giangaspero**
- In caso di medulloblastoma il Prof. Giangaspero provvederà a classificare i campioni in base ai nuovi criteri, a rispondere entro i tempi richiesti dal trattamento (entro 25 giorni) in modo che i clinici possano, **di conseguenza**, pianificare il trattamento

COME PROCEDERE PER I PAZIENTI DI NUOVA DIAGNOSI SENZA METASTASI identificati con

- **Stadiazione completa con RMN dell'intero SNC pre-operatoria**
- **RMN post-operatoria entro 72 ore (con midollo se mancante in frase pre-operatoria)**
- **Esame del liquor (almeno 15 giorni dopo la chirurgia)**

OPZIONE 1

- SE VARIANTE ISTOLOGICA **NON ANAPLASTICA E NON A GRANDI CELLULE**
- SE **MYC NON AMPLIFICATO**
- SE MALATTIA RESIDUA INFERIORE A 1.5 CM²
- SE RMN E LIQUOR NEGATIVI
 - IL TRATTAMENTO TUTTORA INDICATO PER I PAZIENTI MAGGIORI DI TRE ANNI
 - **E' IL BRACCIO STANDARD DEL PNET IV**

OPZIONE 2

- **PER TUTTI GLI ALTRI PAZIENTI > 3 ANNI,**
- **CIOE' PER **QUALSIASI** DI QUESTE CARATTERISTICHE**
 - **RESIDUO** MAGGIORE DI 1.5 CM2
 - ISTOLOGIE **ANAPLASTICA** E A **GRANDI CELLULE**
 - **MYC AMPLIFICATO**
 - **MALATTIA METASTATICA**
 - **UTILIZZARE PROTOCOLLO INT-MILANO PER LA MALATTIA METASTATICA CON HART (contattare già alla diagnosi la Dr.ssa Gandola)**

- **SI RACCOMANDA INFINE DI INVIARE AL'ATTUALE CENTRO COORDINATORE PER I PROTOCOLLI DEL MEDULLOBLASTOMA (INT, MILANO, Maura Massimino) LA PRIMA SCHEDE DI IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE UTILIZZANDO QUELLA DISPONIBILE DEL PNET IV FINO A NUOVA FORMULAZIONE DELLE SCHEDE**
- **In questa fase di transizione discutere tutti i casi con il coordinatore del futuro protocollo specie per problemi di istologia, stadiazione, fattibilità del protocollo**