

Een Internationale Prospectieve Klinische Studie naar Medulloblastomen in Kinderen Ouder dan 3 tot 5 Jaar met een WNT-Biologisch Profiel (PNET 5 MB-LR en PNET 5 MB - WNT-HR), een Gemiddeld-Risico Biologisch Profiel (PNET 5 MB-SR), of TP53 Mutatie en een Registratie voor MB voorkomend samen met een Genetische Predispositie.

Gepubliceerd: 13-02-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513724-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. NET 5 MB-LR: Primaire doelstelling: -bevestigen dat de 3-jaars Event-vrije overleving in kinderen met een standaard risico...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55597

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SIOP PNET 5 MB

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

hersentumor, medulloblastoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University Medical Centre Hamburg-Eppendorf

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adolescenten, behandeling, kinderen, medulloblastoom

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

PNET 5 MB LR:

-3 jaars event-vrije overleving (Event-Free Survival, EFS)

PNET 5 MB SR:

-Event-vrije overleving (Event-Free Survival, EFS)

PNET 5 MB WNT-HR:

-Event-vrije overleving (Event-Free Survival, EFS)

PNET 5 MB SHH-TP53

-Event-vrije overleving (Event-Free Survival, EFS)

Secundaire uitkomstmaten

PNET 5 MB-LR:

-Totale overleving (Overall Survival, OS)

- Progressie-vrije overleving (Progression Free Survival, PFS)
- Patroon van recidieven
- Late effecten van therapie (endocrien, audiologisch, neurologisch, kwaliteit van leven)
- Prognostische waarde van biologische tumor markers

PNET 5 MB-SR:

- Totale overleving (Overall Survival, OS)
- Progressie-vrije overleving (Progression Free Survival, PFS)
- Patroon van recidieven
- Late effecten van therapie (endocrien, audiologisch, neurologisch, kwaliteit van leven)
- Prognostische waarde van biologische tumor markers
- Haalbaarheid van behandeling met carboplatine gedurende radiotherapie

PNET 5 MB WNT-HR:

- Totale overleving (Overall Survival, OS)
- Progressie-vrije overleving (Progression Free Survival, PFS)
- Patroon van recidieven
- Late effecten van therapie (endocrien, audiologisch, neurologisch, kwaliteit van leven)
- Prognostische waarde van biologische tumor markers

PNET 5 MB SHH-TP53:

- Response Rate (RR)
- Totale overleving (Overall Survival, OS)
- Progressie-vrije overleving (Progression Free Survival, PFS)
- Duur van respons
- Incidentie secundaire maligniteiten
- Incidentie van lokaal, metastatisch en gecombineerd recidief in relatie tot het bestralingsveld (binnen of buiten het bestralingsveld)
- Incidentie van somatische-, kiembaan- en mosaïc TP5-mutatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Medulloblastoom is een kwaadaardig embryonaal neoplasma geclassificeerd als een primitieve neuro-ectodermale tumor (PNET). Het is de meest voorkomende kwaadaardige hersentumor bij kinderen, die verantwoordelijk is voor 15 tot 20% van alle kwaadaardige tumoren in het centrale zenuwstelsel (CZS) op kinderleeftijd. De behandeling van medulloblastoom omvat momenteel chirurgische resectie gevolgd door radiotherapie en chemotherapie. Hoewel dit behandelingsregime met gecombineerde modaliteit de genezingsnelheid aanzienlijk heeft verbeterd, blijft medulloblastoom ongeneeslijk bij ongeveer een derde van de patiënten en 20-25% van de standaard risicopatiënten. Bovendien hebben overlevenden last van toxische bijwerkingen op de lange termijn gerelateerd aan therapie die vaak de kwaliteit van hun leven ernstig aantasten.

In eerdere onderzoeken werd de prognose het vaakst ingeschat op basis van klinische criteria. Er werd een risico-aangepaste behandeling van medulloblastoom vastgesteld, waarbij gebruik werd gemaakt van leeftijd, mate van resectie en aanwezigheid van metastasen als factoren voor stratificatie. Deze stratificatie is echter niet optimaal voor een significante subgroep van patiënten. Sommigen van hen krijgen een vroeg recidief, hoewel ze gestratificeerd zijn als patiënten met een laag risico, andere krijgen een intense en toxische therapie hoewel ze een goede prognose kunnen hebben met minder intense therapie. Recente gegevens suggereren dat het histologische subtype van medulloblastoom, evenals biologische factoren, het klinische gedrag beïnvloeden en daarom kunnen worden gebruikt om de behandelingsstratificatie te

optimaliseren.

SIOP PNET 5 MB is het eerst protocol in Nederland waarbij kinderen gestratificeerd worden op basis van biologische kenmerken. Voor patiënten met een laag risico biologisch profiel (WNT-positiviteit) wordt de intensiteit van de behandeling gereduceerd. Dit betreft zowel de craniospinale radiotherapie als de onderhoudschemotherapie. Ook patiënten met een laag risico biologisch profiel en een klinisch hoog risico (de WNT-HR groep) krijgen een reductie van therapie.

Bij patiënten met een gemiddeld biologisch risicoprofiel wordt gerandomiseerd onderzocht of het geven van carboplatine tijdens de radiotherapie zorgt voor een beter effect van de radiotherapie en een betere event-vrije overleving. Voor patiënten in de SHH-TP53 groep wordt een behandeling op maat aangeboden. Internationaal is nog geen standaardbeleid voor patiënten met erfelijke afwijking of syndroom. Daarom worden deze patiënten goed geregistreerd in deze studie, om in de toekomst tot een goede behandelstrategie te komen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513724-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

NET 5 MB-LR:

Primaire doelstelling:

- bevestigen dat de 3-jaars Event-vrije overleving in kinderen met een standaard risico medulloblastoom en een laag risico biologisch profiel meer blijft dan 80%, wanneer patiënten worden behandeld met 18,0 Gy neuraxiale bestraling en een minder intensieve chemotherapie.

Secundaire doelstellingen:

- het onderzoeken van de Totale Overleving (Overall Survival) en patronen van recidivering in deze patiëntengroep.
- het bestuderen van late effecten bij deze dosisreductie, geconcentreerd op gehoor, endocriene- en neurologische functie en kwaliteit van leven.
- het doen van uitvoerig en prospectief biologisch onderzoek naar medulloblastomen in de WNT-subgroep, met als doel het identificeren, onderzoeken en valideren van biomarkers en drugtargets met therapeutisch potentieel in deze subgroep.

PNET 5 MB-SR:

Primaire doelstelling:

- testen of de Event-Free Survival in patiënten met een standaard risico medulloblastoom met een gemiddeld risico biologisch profiel verschillend is bij patiënten die wel of niet carboplatine krijgen tijdens de radiotherapie (23,4 GY neuraxiaal plus boost op de primaire tumor) gevolgd door aangepaste onderhoud chemotherapie.

Secundaire doelstellingen:

- het onderzoeken van de Totale Overleving (Overall Survival), de Progressie vrije overleving (PFS) en patronen van recidivering in de gerandomiseerde behandelarmen.
- het onderzoeken van de haalbaarheid van carboplatine behandeling tijdens de radiotherapie
- het bestuderen van late effecten in de gerandomiseerde behandelarmen, geconcentreerd op gehoor, endocriene- en neurologische functie en kwaliteit van leven.
- het doen van uitvoerig en prospectief biologisch onderzoek naar standaard risico medulloblastomen in de WNT-subgroep, met als doel het identificeren, onderzoeken en valideren van biomarkers (diagnostisch, prognostisch en predictief) en drugtargets met therapeutisch potentieel in deze subgroep.

PNET 5 MB WNT-HR:

Primaire doelstelling:

- bevestigen dat de 3-jaars Event-vrije overleving in kinderen met een hoog risico, WNT-geactiveerd medulloblastoom meer blijft dan 80%, wanneer patiënten worden behandeld met 23,4 Gy (35,2 Gy) neuraxiale bestraling plus boost op de primaire tumor (en metastasen, indien van toepassing), en een minder intensieve chemotherapie.

Secundaire doelstellingen:

- het onderzoeken van de Totale Overleving (Overall Survival) en patronen van recidivering in deze patiëntengroep
- het bestuderen van late effecten bij deze dosisreductie, geconcentreerd op gehoor, endocriene- en neurologische functie en kwaliteit van leven.
- het doen van uitvoerig en prospectief biologisch onderzoek naar medulloblastomen in de WNT-subgroep, met als doel het identificeren, onderzoeken en valideren van biomarkers en drugtargets met therapeutisch potentieel in deze subgroep.

PNET5 MB SHH-TP53:

Primaire doelstelling:

- het vaststellen van de superioriteit van Event-vrije overleving bij SHH-TP53 mutante medulloblastoom patiënten, waarbij de behandeling aangepast wordt aan de aanwezigheid van een somatische- of kiembaan TP53 mutatie, in vergelijking met een historisch SHH-TP53 gemuteerd cohort.

Secundaire doelstellingen:

- evaluatie van de respons na 1 en na 2 kuren inductiechemotherapie
- evaluatie van respons na radiotherapie
- evaluatie van totale overleving (Overall Survival)
- evaluatie van de frequentie van secundaire maligniteiten na behandeling
- detecteren van toegenomen toxiciteit van de behandeling
- het bestuderen van late effecten bij deze benadering, geconcentreerd op gehoor, endocriene- en neurologische functie en kwaliteit van leven.
- het doen van uitvoerig en prospectief biologisch onderzoek naar SHH-geactiveerde TP53-mutant medulloblastomen in de WNT-subgroep, met als doel

het evalueren van kiembaan-somatisch correlatie en genotype-fenotype correlatie.

PNET 5 MB Registry:

Het registreren van behandeling en uitkomst van patiënten met een medulloblastoom én een genetische germline afwijking of syndroom.

Onderzoeksopzet

PNET 5 MB-LR:

PNET 5 MB is een internationale, prospectieve open fase II studie in patiënten van 3-5 jaar oud tot 16 jaar oud, met een standaard risico medulloblastoom en een laag risico biologisch profiel.

PNET 5 MB-SR:

PNET 5 MB SR is een internationale, prospectieve, gerandomiseerde fase III studie in patiënten van 3-5 jaar oud tot 22 jaar oud, met een standaard risico medulloblastoom en een gemiddeld risico biologisch profiel.

PNET 5 MB WNT-HR:

Dit is een internationale studie in patiënten ouder dan 3-5 jaar, met een hoog risico medulloblastoom en een laag risico biologisch profiel (WNT-activatie).

PNET 5 MB SHH-TP53:

Dit is een internationale fase II studie voor patiënten van alle leeftijden met een SHH-geactiveerd, somatisch- of kiembaan, inclusief mosaïcisme, TP53 gemuteerd medulloblastoom.

PNET 5 MB Registry:

Dit is een internationale, prospectieve, observationele registratie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

PNET 5 MB-LR: Radiotherapie: Hersenen: 18,0 Gy in 10 dagelijkse fracties van 1,80 Gy Spinaal: 18,0 Gy in 10 dagelijkse fracties van 1,80 Gy Boost primaire tumor: 36,0 Gy in 20 dagelijkse fracties van 1,80 Gy Totale dosis primaire tumor: 54,0 Gy in 30 dagelijkse fracties van 1,80 Gy Chemotherapie: De onderhoudsbehandeling start 6 weken na einde radiotherapie. In totaal 6 kuren, afwisselend Kuur B en Kuur A. Kuur A (kuur 2, 4, 6): cisplatine 70 mg/m² dag 1, CCNU (lomustine) 75 mg/m² dag 1, vincristine 1.5 mg/m² dag 1, 8 en 15, Kuur B: (kuur 1, 3, 5): cyclofosfamide 1 x 1000 mg/m² dag 1 en 2, vincristine 1.5 mg/m² dag 1. Interval na kuur A: 6 weken, na kuur B 3 weken. Totale duur chemotherapie 27 weken.

PNET 5 MB-SR: Radiotherapie: Randomisatie met of zonder carboplatine 35 mg/m², 5 keer per week tijdens de radiotherapie gedurende 6 weken. Hersenen: 23,4 Gy in 13 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Spinaal: 23,4 Gy in 13 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Boost primaire tumor: 30,6 Gy in 17 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Totale dosis primaire tumor: 54,0 Gy in 30 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Chemotherapie: De onderhoudsbehandeling start 6 weken na einde radiotherapie. In totaal 8 kuren, afwisselend Kuur B en Kuur A. Kuur A (kuur 2, 4, 6, 8):

cisplatin 70 mg/m² dag 1, CCNU (lomustine) 75 mg/m² dag 1, vincristine 1.5 mg/m² dag 1, 8 en 15, Kuur B: (kuur 1, 3, 5, 7): cyclofosfamide 1 x 1000 mg/m² dag 1 en 2, vincristine 1.5 mg/m² dag 1. Interval na kuur A: 6 weken, na kuur B 3 weken. Totale duur chemotherapie 36 weken. PNET 5 MB WNT-HR: Radiotherapie: Patiënten < 16 jaar, die niet voldoen aan de PNET 5 MB - LR inclusiecriteria (met en zonder metastasen) en patiënten ≥ 16 jaar zonder metastasen: Hersenen: 23,4 Gy in 13 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Spinaal: 23,4 Gy in 13 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Boost primaire tumor: 30,6 Gy in 17 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Boost macroscopische metastasen: 21,6 Gy in 12 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Totale dosis primaire tumor: 54,0 Gy in 30 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Totale dosis craniale metastasen: 45,0 Gy in 25 dagelijkse fracties van 1,8 Gy. Totale dosis spinale metastasen: 45,0 Gy in 25 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Patiënten ≥ 16 jaar met metastasen: Hersenen: 36,0 Gy in 20 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Spinaal: 36,0 Gy in 20 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Boost primaire tumor: 18,0 Gy in 10 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Boost metastasen (craniaal): 14,4 Gy in 8 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Boost metastasen (spinal): 9,0 Gy in 5 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Totale dosis primaire tumor: 54,0 Gy in 30 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Totale dosis metastasen (cranieel): 50,4 Gy in 30 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Totale dosis metastasen (spinal): 45,0 Gy in 25 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Chemotherapie: De onderhoudsbehandeling start 6 weken na einde radiotherapie. Patiënten <16 jaar in totaal 6 kuren, afwisselend kuur B en kuur A. Patiënten 16 jaar en ouder in totaal 8 kuren, afwisselend Kuur B en Kuur A. Kuur A (kuur 2, 4, 6, (8)): cisplatin 70 mg/m² dag 1, CCNU (lomustine) 75 mg/m² dag 1, vincristine 1.5 mg/m² dag 1, 8 en 15, Kuur B: (kuur 1, 3, 5, (7)): cyclofosfamide 1 x 1000 mg/m² dag 1 en 2, vincristine 1.5 mg/m² dag 1. Interval na kuur A: 6 weken, na kuur B 3 weken. Totale duur chemotherapie 27 weken (<16 jaar) of 36 weken (16 jaar en ouder). PNET 5 SHH-TP53: Inductie chemotherapie: Chemotherapie zou 4 weken na chirurgie moeten starten (maximaal 40 dagen). Patiënten ontvangen 2 kuren dosis gereduceerde chemotherapie: Doxorubicin 37,5mg/m² in 24h-infuus, days 1 and 2 (als toediening van doxorubicine niet geschikt geacht wordt, kan doxorubicine vervangen worden door carboplatine 200mg/m²), VCR 1,5mg/m² (max. dosis 2mg) in kort infuus, dag 1, 15, 29, 43; HD-MTX 5g/m², dag 15 en 29 (+ Leucovorin); Carboplatin 200mg/m² in 1h-infuus, dag 43, 44, en 45; en MTX 2mg intraventriculair, dag 1-4, 15, 16, 29, 30, 43-46 Radiotherapie: Stratificatie van radiotherapie op basis van metastasering en aanwezigheid van kiembaal mutatie in TP53 (inclusief mozaïcisme). Radiotherapie moet bij voorkeur gedaan worden met protonen in patiënten met een kiembaan TP53 mutatie, om de blootstelling van gezond weefsel te reduceren. Patiënten met kiembaan mutatie in TP53 (inclusief mozaïcisme) en zonder metastasen: Met VCR 1,5 mg/m² (max. 2mg), eenmaal per week tijdens radiotherapie, maximaal 6 weken. Hersenen: 23,4 Gy in 13 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Spinaal: 23,4 Gy in 13 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Boost primaire tumor: 30,6 Gy in 17 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Totale dosis primaire tumor: 54,0 Gy in 30 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Patiënten met kiembaanmutatie in TP3 en met metastasen: Met VCR 1,5 mg/m² (max. 2mg), eenmaal per week tijdens radiotherapie, maximaal 6 weken. Hersenen: 23,4 Gy in 13 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Spinaal: 23,4 Gy in 13 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Boost primaire tumor: 30,6 Gy in 17 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Boost metastasen (craniaal): 30,6 Gy in 17 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Boost metastasen (spinaal): 21,6 Gy in 30 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Totale dosis primaire tumor: 54,0 Gy in 30 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Totale dosis craniale metastasen: 54,0 Gy in 30 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Totale dosis spinale metastasen: 45,0 Gy in 25 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Patients without germline but with somatic mutation in TP53: Met VCR 1,5 mg/m² (max. 2mg),

eenmaal per week tijdens radiotherapie, maximaal 6 weken. Hersenen: 36,0 Gy in 20 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Spinaal: 36,0 Gy in 20 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Boost primaire tumor: 18,0 Gy in 10 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Boost metastasen (craniaal): 18,0 Gy in 10 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Boost metastasen (spinaal): 9,0 Gy in 5 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Totale dosis primaire tumor: 54,0 Gy in 30 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Totale dosis craniale metastasen: 54,0 Gy in 30 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Totale dosis spinale metastasen: 45,0 Gy in 25 dagelijkse fracties van 1,8 Gy Onderhoud chemotherapie Wekelijks VBL (5mg/m²) voor 24 weken PNET 5 Registratie: Individueel behandelplan volgens nationale standaarden.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die deelnemen aan het protocol worden behandeld volgens dit behandelprotocol. De belasting is vergelijkbaar met de behandeling voor het medulloblastoom, wanneer niet deelgenomen wordt aan het onderzoek. Vanwege de deelname aan een internationale studie is nationale review aangewezen. Radiologie, pathologie en radiotherapieplannen worden centraal gereviewed door experts, wat de kwaliteit van diagnostiek verbetert.

Voor patiënten met een laag-risico biologisch profiel wordt de behandeling zelfs gereduceerd ten opzichte van de huidige Nederlandse standaardbehandeling. Daarmee wordt ook de belasting voor de patiënt gereduceerd. Patiënten die deelnemen aan de randomisatie in de SR-groep kunnen behandeling met carboplatine toegewezen krijgen. Als gevolg hiervan zullen ze bij voor de toediening van carboplatine tijdens de radiotherapie dagelijks 1 tot 4 uur langer in het ziekenhuis moeten blijven. Dit betreft 30 dagen.

Patiënten in de SHH-TP53 groep worden behandeld volgens een separaat protocol, om de blootstelling van gezond weefsel aan radiotherapie te beperken.

Internationaal is er geen standaard behandeling voor patiënten met bepaalde genetische predispositie voor syndromen. Deze patiënten worden behandeld volgens de standaard nationale richtlijnen en gegevens worden geregistreerd om in de toekomst de behandelstrategie voor deze groep te verbeteren. De duur totale duur van de behandeling varieert van 36 tot 58 weken, afhankelijk van de behandelgroep.

Patiënt en ouders wordt gevraagd op maximaal 4 momenten een aantal vragenlijsten in te vullen. Per tijdstip kost dit ongeveer 1 uur.

Patiënten lopen een standaard risico op de bekende risico's van radiotherapie en chemotherapie. Er is veel ervaring met de medicatie die in dit protocol gebruikt wordt.

Patiënten met SR MBL die volgens de experimentele behandeling worden behandeld dragen een extra risico ten aanzien van de bekende bijwerkingen die verbonden zijn aan de behandeling met carboplatine en de combinatie van carboplatine en radiotherapie. Voor patiënten behandeld met chemoradiotherapie staat in het protocol expliciet vermeld dat significante myelosuppressie te verwachten valt. Verder zijn in eerder onderzoek met de combinatie radiotherapie en carboplatin

ook een aantal niet-hematologische bijwerkingen gemeld: esophagitis, verlies van huidintegriteit, duizeligheid en misselijkheid.
d en misselijkheid.

Contactpersonen

Publiek

University Medical Centre Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52
Hamburg 20246
DE

Wetenschappelijk

University Medical Centre Hamburg-Eppendorf

Martinistraße 52
Hamburg 20246
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

ALGEMENE INCLUSIE CRITERIA ALLE SUBGROEPEN

1. Inzending goede kwaliteit biologisch materiaal, inclusief vers ingevroren tumormateriaal en bloedstaan van kwalitatief goede verse tumor samples en bloed.
2. CTC graad < 2 voor lever, nier, hematologie.
3. Centrale pathologie review, centrale review van moleculaire- en biologische subgroependiagnostiek, en centrale review van MRI verplicht.
4. Cytospin van lumbaal hersenvocht.
5. Schriftelijk Informed Consent
6. Nationale- en lokale toestemming van de ethische commissie en autoriteiten.

GEMEENSCHAPPELIJKE INCLUSIECRITERIA LR, SR EN WNT-HR

1. Geen voorafgaande therapie voor medulloblastoom anders dan operatie.
2. Start van radiotherapie bij voorkeur binnen 28 dagen na de operatie. Als voorzien wordt dat radiotherapie niet kan starten binnen 40 dagen na operatie, komt de patiënt niet in aanmerking voor de studie. Inclusie is niet meer mogelijk later dan 40 dagen na de eerste resectie of na de start van de radiotherapie.
3. Geen significant sensineuraal gehoorverlies volgens protocoldefinities.
4. Geen kiembaan afwijkingen voor APC, PTCH, SUFU, TP53, PALB2 of BRCA2. Geen duidelijke klinische verdenking van patiënt of familiair APC-gerelateerde polyposis aandoeningen, bi-allelisch mismatch repair syndroom, Li Fraumeni Syndroom, Gorlin Syndroom, Fanconi anemie of andere erfelijke aanleg die de tolerantie van een antitumor behandeling beïnvloedt of die gevoelig is voor secundaire tumoren.
5. Geen andere medische contra-indicatie voor radiotherapie of chemotherapie.

SPECIFIEKE INCLUSIECRITERIA LR

1. Leeftijd bij diagnose tenminste 3-5 jaar (afhankelijk van het land) en <16 jaar
2. Medulloblastoom, WNT-geactiveerd; histologische subtypes: klassiek en esmoplastisch/nodulair.
3. Klinisch standaard risico MB, gedefinieerd als totale of bijna totale chirurgische resectie met een tumorresidu kleiner dan of gelijk aan 1.5 cm² op post-operatieve MRI met en zonder contrast bij centrale review; geen CZS-metastasering op MRI bij centrale review, geen tumorcellen in de cytopspin van lumbale CSF, geen klinisch bewijs van metastasering buiten het CNS. Patiënten met een reductie van de postoperatieve tumorrest door een tweede resectie tot minder dan 1.5 cm² komen in aanmerking, mits de tijdslijnen voor start van radiotherapie worden gehaald.
4. Geen amplificatie van MYC of MYCN.
5. Laag-Risico biologisch profiel, gedefinieerd als de aanwezigheid van β -catenine mutatie, resulterend in WNT-activatie.

SPECIFIEKE INCLUSIECRITERIA SR

1. Leeftijd bij diagnose >3-5 (afhankelijk van het land) en <22 jaar
2. MB, SHH-geactiveerd en TP53-wildtype; MB, non-WNT/non-SHH; MB, groep 3; MB, groep 4; Histologisch subtype: klassiek en desmoplastisch/nodulair.
3. Klinisch standaard risico MB, gedefinieerd als totale of bijna totale chirurgische resectie met een tumorresidu kleiner dan of gelijk aan 1.5 cm² op post-operatieve MRI met en zonder contrast bij centrale review; geen CNS-metastasering op MRI bij centrale review, geen tumorcellen in de cytospin van lumbale CSF, geen klinisch bewijs van metastasering buiten het CNS. Patiënten met een reductie van de postoperatieve tumorrest door een tweede resectie tot minder dan 1.5 cm² komen in aanmerking, mits de tijdslijnen voor start van radiotherapie worden gehaald.
4. Geen amplificatie van MYC of MYCN; MYCN amplificatie toegestaan voor patiënten met een Groep 4 MB.
5. WNT-negativiteit is een vereiste. WNT-negatieve tumors zijn gedefinieerd door β -catenine nucleair immuno-negativiteit bij IHC, en de afwezigheid van β -catenine mutatie.
6. Voor patiënten met SHH geactiveerde tumoren: uitsluiten van kiembaan mutaties van TP53, PTCH en SUFU is verplicht. Uitsluiten van somatische mutaties is voldoende voor inclusie van de patiënt. Als er somatische afwijkingen zijn is spoedige evaluatie van kiembaan afwijkingen noodzakelijk na toestemming. Patiënten met een kiembaan TP53, PTCH, SUFU, BRCA2, or PALB2 afwijking komen niet in aanmerking voor de studie.

SPECIFIEKE INCLUSIECRITERIA WNT-HR

1. Leeftijd bij diagnose tenminste 3 - 5 jaar (afhankelijk van het land)
2. Medulloblastoom, WNT-geactiveerd; Histologisch subtype: klassiek, desmoplastisch/nodulair, en grootcellig/anaplastisch.
3. Laag-Risico biologisch profiel, gedefinieerd als WNT-subgroep positief. De WNT subgroep is gedefinieerd door aanwezigheid van: β -catenine mutatie (verplichte test) of β -catenine nucleaire immunopositiviteit met IHC (verplichte test) en β -catenine mutatie of β -catenine nucleaire immunopositiviteit met IHC en monosomie 6 (optionele test)
4. Klinische hoog risico kenmerken, gedefinieerd als leeftijd ≥ 16 years, of incomplete resectie met meer dan 1.5 cm² residue op de vroege post-operatieve MRI, of grootcellige-/anaplastische histologie, of CNS-metastasering op MRI bij centrale review of tumorcellen in de cytospin van lumbale CSF.

SPECIFIEKE INCLUSIECRITERIA SHH-TP53

1. Leeftijd bij diagnose, tenminste 3 - 5 jaar (afhankelijk van het land)
2. Histologisch bewezen MB, genetisch gedefinieerd als SHH-activated TP53-mutant.
3. Patiënten kunnen worden geïnccludeerd ongeacht het subtype MB (AMB, DMB, CMB, LCMB, MBEN allowed) en bewijs voor MYC/N amplificatie.
4. Patiënten met een kiembaan TP53 mutatie, TP53 mosaïcisme en/of somatische TP53 mutatie komen in aanmerking voor de studie.
5. Diagnose van SHH-activated TP53-mutant MB, als eerste of secundaire maligniteit.

6. Postoperatieve chemotherapie start binnen 28 dagen (max. 40 dagen) na operatie. Als voorzien wordt dat chemotherapie niet kan starten start binnen 40 dagen na operatie kan de patiënt niet in aanmerking komen voor de studie.
7. Patienten met klinisch hoog risico mogen geregistreerd worden na initiatie van de 1e cyclus chemotherapie
8. Geen andere contraindicatie voor protocolbehandeling.

SPECIFIC INCLUSION CRITERIA REGISTRY

1. Patiënten, die niet in aanmerking komen voor ander PNET-5 MB - LR of PNET-5 MB - SR.
2. Geen leeftijdsgrens, patienten met of zonder metastasen bij diagnose.
3. Centraal gereviewde diagnose primair medulloblastoom, alle subgroepen (WNT, SHH and non-WNT/non-SHH).
4. Vastgestelde pathologische kiembaan afwijking van APC, BRCA2, PALB2, PTCH1, of SUFU of een ander. Of diagnose van een mismatch repair deficiëntie, Fanconi anaemia, Gorlin syndrome, APC- geassocieerde polyposis of andere erfelijke aanleg of predispositie die invloed heeft op ontstaan van MB, en/of toxiciteit, en/of het aanslaan van de behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

EXCLUSIE CRITERIA PNET-5 MB - LR

1. Aan tenminste één van de inclusie criteria wordt niet voldaan.
2. Hersenstam of supratentoriële embryonale tumor.
3. Atypische teratoïde rhabdoïde tumor.
4. Medulloepitheliom, embryonale tumor met meerlagige rozetten
5. Groot-cellig/anaplastisch medulloblastoom of medulloblastoom met uitgebreide nodulariteit (MBEN), bevestigd door centrale pathologische review.
6. Ongunstig of niet te bepalen biologisch profiel, gedefinieerd als amplificatie van MYC of MYCN, of niet te bepalen WNT-subgroep status.
7. Gemetastaseerd medulloblastoom (op CNS MRI en/of positieve cytospin van postoperatieve lumbaal CSF).
8. Patient eerder behandeld voor een hersentumor of enig andere vorm van maligne ziekte.
9. Vastgestelde kiembaan gen afwijkingen voor APC, BRCA2, PALB2, PTCH, SUFU of TP53. Duidelijke klinische verdenking van bi-allelisch MMR syndroom, Fanconi anemie, Gorlin syndroom, Li Fraumeni Syndroom of patiënt of familiair APC-gerelateerde polyposis aandoeningen, of andere erfelijke aanleg die de tolerantie van een antitumor behandeling beïnvloedt of die gevoelig is voor secundaire tumoren.
10. Patiënten die zwanger zijn.
11. Sexueel actieve patiënten die betrouwbare voorbehoedsmiddelen weigeren.
12. Patiënten voor wie de follow-up niet regelmatig kan plaats vinden om psychologische, sociale, familiale of geografische redenen.

13. Patiënten voor wie te verwachten valt dat de richtlijnen voor toxiciteits management niet gevolgd kunnen worden.

EXCLUSIECRITERIA PNET-5 MB - SR:

1. Aan tenminste één van de inclusie criteria wordt niet voldaan.
2. Hersenstam of supratentoriële embryonale tumor.
3. Atypische teratoïde rhabdoïde tumor.
4. Medulloepitheliom, embryonale tumor met meerlagige rozetten
5. Groot-cellig/anaplastisch medulloblastoom of medulloblastoom met uitgebreide nodulariteit (MBEN), bevestigd door centrale pathologische review.
6. Ongunstig of niet te bepalen biologisch profiel, gedefinieerd als amplificatie van MYC of MYCN, of niet te bepalen WNT-subgroep status.
7. Gemetastaseerd medulloblastoom (op CNS MRI en/of positieve cytospin van postoperatieve lumbaal CSF).
8. Patient eerder behandeld voor een hersentumor of enig andere vorm van maligne ziekte.
9. Vastgestelde kiembaan gen afwijkingen voor APC, BRCA2, PALB2, PTCH, SUFU of TP53. Duidelijke klinische verdenking van bi-allelisch MMR syndroom, Fanconi anemie, Gorlin syndroom, Li Fraumeni Syndroom of patiënt of familiair APC-gerelateerde polyposis aandoeningen, of andere erfelijke aanleg die de tolerantie van een antitumor behandeling beïnvloedt of die gevoelig is voor secundaire tumoren.
10. Patiënten met een vastgestelde somatische TP53 mutatie
11. Patiënten die zwanger zijn.
12. Vrouwelijke sexueel actieve patiënten die betrouwbare voorbehoedsmiddelen weigeren.
13. Patiënten voor wie de follow-up niet regelmatig kan plaats vinden om psychologische, sociale, familiale of geografische redenen.
14. Patiënten voor wie te verwachten valt dat de richtlijnen voor toxiciteits management niet gevolgd kunnen worden.

EXCLUSIECRITERIA WNT-HR

1. Aan tenminste één van de inclusie criteria wordt niet voldaan.
2. Hersenstam of supratentoriële embryonale tumor.
3. Atypische teratoïde rhabdoïde tumor.
4. Medulloepitheliom, embryonale tumor met meerlagige rozetten
5. Niet bepaalbaar biologisch profiel, gedetermineerd als *WNT-status niet te bepalen*.
6. Patient eerder behandeld voor een hersentumor of enig andere vorm van maligne ziekte.
7. Vastgestelde kiembaan gen afwijkingen voor APC, BRCA2, PALB2, PTCH, SUFU of TP53. Duidelijke klinische verdenking van bi-allelisch MMR syndroom, Fanconi anemie, Gorlin syndroom, Li Fraumeni Syndroom of patiënt of familiair APC-gerelateerde polyposis aandoeningen, of andere erfelijke aanleg die de tolerantie van een antitumor behandeling beïnvloedt of die gevoelig is voor secundaire tumoren.
8. Patiënten die zwanger zijn.

9. Sexueel actieve patiënten die betrouwbare voorbehoedsmiddelen weigeren.
10. Patiënten voor wie de follow-up niet regelmatig kan plaats vinden om psychologische, sociale, familiale of geografische redenen.
11. Patiënten voor wie te verwachten valt dat de richtlijnen voor toxiciteitsmanagement niet gevolgd kunnen worden

EXCLUSIECRITERIA SHH-TP53

1. Aan tenminste één van de inclusie criteria wordt niet voldaan.
2. Het weigeren van het testen van de germline TP53-mutatie, aangezien dit relevant is voor stratificatie.
3. Patiënten die zwanger zijn.
4. Sexueel actieve patiënten die betrouwbare voorbehoedsmiddelen weigeren.
5. Patiënten voor wie de follow-up niet regelmatig kan plaats vinden om psychologische, sociale, familiale of geografische redenen.
6. Patiënten voor wie te verwachten valt dat de richtlijnen voor toxiciteitsmanagement niet gevolgd kunnen worden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-11-2020
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Belustine
Generieke naam:	Lomustine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carbosin, e.a.
Generieke naam:	Carboplatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Endoxan
Generieke naam:	Cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Platosin, e.a.
Generieke naam:	Cisplatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vincristinesulfaat
Generieke naam:	Vincristinesulfaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

CTIS

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

CTIS2024-513724-42-00

EUCTR2011-004868-30-NL

NCT02066220

NL41891.078.18