

Dansk protokolresumé

Dansk protokolresumé udarbejdet af den nationalt forsøgsansvarlige læge Astrid Sehested

Forsøgets titel: *SIOP HRMB: Internationalt prospektivt forsøg til behandling af høj-risiko medulloblastom hos børn ældre end tre år. Version 2,0a, 5. juni 2019. EudraCT nr.: 2018-004250-17*

Kort titel: SIOP HRMB

Forsøgsansvarlige læger i Danmark

- Overlæge Astrid Sehested, Børneonkologisk afsnit 5054, BørneUngeAfdelingen, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø, astrid.marie.sehested@regionh.dk, telefon 35 45 50 54, som også er nationalt forsøgsansvarlig i Danmark.
- Overlæge Torben Stamm Mikkelsen, Børneafdelingen, Aarhus Universitetshospital
- Overlæge Michael Callesen, Børneonkologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Overlæge Yasmin Lassen, Dansk Center for Protonterapi, Aarhus Universitetshospital

International studie-sponsor og coordinating investigator for SIOP HRMB

Sponsor: University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham

Chief investigator: Professor Simon Bailey Professor of Paediatric Neuro-Oncology and Consultant

Paediatric Oncologist, Sir James Spence Institute of Child Health, Royal Victoria Infirmary, Newcastle Upon Tyne, UK

Baggrund

Medulloblastom er en ondartet kræftsvulst (tumor) i lillehjernen, som langt overvejende opstår hos børn, selvom det også i sjældne tilfælde kan opstå hos unge voksne. Selvom medulloblastom er sjældent, er det den hyppigste ondartede hjernesvulst hos børn. I Danmark diagnosticeres årligt cirka 6 nye tilfælde af medulloblastom hos børn og unge under 16 år. Omkring 30% af medulloblastom-patienter klassificeres som *højrisiko*. For disse patienter er den 5-års sygdomsfri overlevelse på omtrent 60%. Udfordringen ved højrisiko medulloblastom er derfor et ønske om fortsat forbedring af overlevelseshastigheder, samt at de overlevende har signifikante senfølger, som samtidigt gerne søges reduceret. Disse senfølger er bl.a. nedsat intelligens, vækst- og hormonforstyrrelser, nedsat hørelse, påvirket nyrefunktion mm.

Der er velkendte kliniske faktorer, som er vigtige i forhold til at lægge behandlingsplanen:

- Barnets alder – senfølger til strålebehandling er mere omfattende for yngre børn, hvor man søger at begrænse strålebehandling og i stedet give mere intensiv eller længerevarende kemoterapi.
- Om det kan lykkes at fjerne hele eller næsten hele svulsten ved operation
- Om der kan vises spredning af sygdommen til andre områder af hjernen eller til rygmarven.
- Om der kan påvises højrisiko tegn ved undersøgelse af en vævsprøve af svulsten (patologisk undersøgelse)

Derudover har de sidste års forskning vist, at sygdommen består af mindst fire undergrupper, som kan have betydning for hvilken behandling, der skal gives. De fire grupper hedder medulloblastom WNT, medulloblastom SHH, medulloblastom gruppe 3 og medulloblastom gruppe 4. Desuden kan der findes

bestemte genforandringer i kræftsvulsten, som synes at have forskellig betydning, afhængig af hvilken undergruppe de optræder i. Endeligt kan enkelte patienter selv have en genforandring som giver en øget tilbøjelighed til at medulloblastom og evt. også andre kræftformer kan opstå. Det er vigtigt at vide dette tidligt i forløbet, for at kunne tage højde for det i behandlingen og opfølgningen.

Studiets formål

Formålet i dette internationale forsøg er at finde frem til den bedste behandling til børn og unge med højrisiko medulloblastom. Det undersøges ved:

At undersøge om det er muligt at forbedre den sygdomsfrie overlevelse ved at give

- enten hyperfraktioneret-accelereret strålebehandling (HART)
- eller højdosis kemoterapi med thiotepa efterfulgt af konventionel strålebehandling
- sammenlignet med konventionel stråleterapi (standardbehandlingen)

Desuden undersøges om der er forskel på udfaldet for patienter med højrisiko medulloblastom, der behandles med to forskellige vedligeholdelsesregimer.

Studiets metode og design

Studiet er et internationalt prospektivt randomiseret fase 3 forsøg. Protokollen er designet som et lodtrækningsforsøg (randomisering) med 2 randomiseringer.

Randomisering 1:

Arm A: Konventionel stråleterapi (36 Gy til hele hjernen og rygmarven, med boost til 18 Gy til tumorområdet, givet i daglige fraktioner på 1,8 G, dvs. i alt 30 behandlinger på 30 konsekutive ugedage) (Standardbehandling)

Arm B: HART (hyperfraktioneret-accelereret stråleterapi der gives fraktioner på 1,3 Gy ad gangen men det gives to gange dagligt – dvs. 39Gy til hele hjernen og rygmarven fordeles på 30 behandlinger givet over 15 ugedage til 39 Gy med boost op 20,8 Gy til tumorområder fordelt på 16 behandlinger givet over 8 ugedage, hele behandlingens længde 23 konsekutive ugedage)

Arm C: Højdosis kemoterapi thiotepa (IV) med egen stamcellestøtte efterfulgt af konventionel stråleterapi.

Der bliver lavet en mellemliggende analyse med henblik på at droppe én af de eksperimentelle arme. Når dette sker, bliver det anmeldt som en tillægsprotokol (amendment).

Randomisering 2: (for patienter der har fået arm A eller arm B i randomisering 1):

Arm D: Standard vedligeholdelsesbehandling med kemoterapi. Alternierende mellem serie A og B.

Serie A

- Dag 1: Vincristine IV, cisplatin IV, lomustin PO
- Dag 8: Vincristine IV
- Dag 15: Vincristine IV

Serie B

- Dag 1: Vincristine IV, Cyclophosphamid IV + Hydrering og MESNA
- Dag 2: Cyclophosphamid IV + Hydrering og MESNA

Arm E: Kemoterapi som kapsler. Gives af 6 omgange (cyklus) med 4 uges mellemrum.

- Dag 1-5: Temozolomid PO

NB: Arm A og Arm D betragtes som standardbehandling i Danmark.

Forsøgspersoner

Forsøgsdeltagerne er børn og unge der er 4 år eller ældre. I Danmark er det besluttet af sætte den nedre aldersgrænse for inklusion i protokollen til 4 år (se i øvrigt dansk tillæg til protokol). Dog er den nedre aldersgrænse i praksis reelt højere, da der også er besluttet at børn som skal i fuld narkose til strålebehandling ikke kan indgå i randomisering til strålebehandling (og derved narkose) to gange dagligt, og derved ikke kan indgå i protokollen. De vil blive tilbudt standardbehandling, dvs Arm A og Arm D. Det forventes at 1000 patienter skal screenes globalt, for at kunne inkludere ca. 850 i randomisering 1. Der laves en mellemliggende analyse med henblik på at droppe den af armene, som viser den dårligste sygdomsfri overlevelse. Hvis der ikke ses en forskel i sygdomsfri overlevelse, droppes den af behandlingsarmene med den værste bivirkningsprofil.

Inklusionskriterier:

- Histologisk bekræftet (efter centralt patologiske review) højrisiko medulloblastom med én af følgende undertyper:
Sonic hedgehog (SHH), Non SHH/non wingless-type (WNT) (gruppe 3 og 4) med mindst én højrisiko faktor:
 - Spredning af sygdommen (Chang stadie M1, M2 og M3)
 - Storcellet/anaplastisk medulloblastom
 - Signifikant resttumor efter operation (>1,5 cm²) og tilstedeværelsen af andre biologiske risikofaktorer
 - Patienter med MYC- eller MYCN-amplificerede tumorer (undtagen MYCN amplificerede gruppe 4 uden andre høje risikofaktorer)
 - Patienter med SHH-subgruppelumorer, der huser somatiske TP53-mutationer.
- Alder ≥3 år på diagnosetidspunktet. Diagnosetidspunktet betragtes som værende det tidspunkt operationen har fundet sted.
- Indsendelse af blod og tumurvæv (inklusive frosset tumurvæv) til undersøgelse for biomarkører og til relaterede biologiske studier i sygdommen medulloblastom
- Ikke tidligere behandlet med andet end operation for medulloblastom, dog med undtagelse af en enkelt serie induktionsbehandling med carboplatin og etopofos, for de patienter med akut behov for at starte behandling.
- Tilfredsstillende lever- nyre- og knoglemarvsfunktion
- Negativ graviditetstest for kvindelige patienter i den fødedygtige alder
- Samtykket til at bruge sikker prævention under behandlingen
- Når der er givet skriftlig og mundtligt samtykke

Eksklusionskriterier

- Patienter med bevist eller med høj sandsynlighed for Germline (konstitutionel) TP53, APC, PTCH, SUFU, PALB2, BRCA2 genændring eller enhver anden DNA-reparationsdefekt.
- Gruppe 4 patienter med MYCN-amplifikation og ingen andre risikofaktorer
- Patienter med β -catenin-mutationspositiv WNT-medulloblastom uanset andre risikofaktorer
- Signifikant resttumor efter operation ($>1,5 \text{ cm}^2$) og *ingen* biologiske risikofaktorer
- Metastatisk sygdom udenfor cerebrospinalaksen (Chang stadie M4).
- Hjernestamme- eller embryonaltumorer andre steder
- Patienter der tidligere er behandlet for en hjernetumor eller nogen anden form for ondartet sygdom
- Patienter hvor kemo- eller stråleterapi er kontraindiceret.
- Kendte allergier overfor nogle af behandlingerne eller hjælpestofferne.
- Patienter hvor det ikke er muligt at følge op.
- Kvindelige patienter der er gravide eller ammer
- Patienter hvor man forventer at de ikke vil kunne overholde retningslinjerne for behandlingen.

Bivirkninger, risici, komplikationer og ulemper

Bivirkninger til kemoterapi

Man skelner gerne mellem akutte bivirkninger, som kommer i forbindelse med behandlingen og senfølger, der kan bestå i mange år eller først opstå flere år efter behandlingen er afsluttet. Dette gælder for såvel standardbehandlingen som forsøgsbehandlingen.

Vi kan ikke på forhånd vide hvilke eller hvor alvorlige bivirkninger en enkelte forsøgspatient vil få af forsøgsbehandlingen – der er stor variation fra person til person. Der kan være bivirkninger som hidtil var ukendte. Vi gør hvad vi kan for at lindre, begrænse eller fjerne dem, men det er ikke altid muligt.

- *Meget almindelige* bivirkninger vil sige, at det kan opstå hos flere end 10 af 100 patienter
- *Almindelige* bivirkninger vil sige, at det kan opstå hos mellem 1 og 10 af 100 patienter
- *Ikke almindelige* bivirkninger vil sige, at det kan opstå hos mellem 1 og 10 af 1000 patienter
- *Sjældne* bivirkninger vil sige, at det kan opstå hos mindre end 1 af 1000 patienter

Kemoterapi skader tumorceller men kan også skade kroppens raske celler. Dette kan give bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger ved kemoterapi er blandt andet,

- Hårtab - håret vokser dog ud igen efter afsluttet behandling
- Kvalme og opkastning – det kan vi give forbyggende behandling imod for at afhjælpe symptomerne
- Nedsat appetit og vægttab – afdelingens diætister vil hjælpe med at finde det rigtige ernæringstilskud i tilfælde af vægttab
- Nedsat funktion af knoglemarven, som producerer cellerne i blodet
 - Røde blodlegemer transporterer ilt rundt i kroppen. Man kan blive træt og bleg og måske få brug for blodtransfusion.
 - Hvide blodlegemer beskytter kroppen mod infektioner. Nedsat antal hvide blodlegemer kan give øget risiko for infektioner. Hvis forsøgspersonerne får feber, må de indlægges på hospitalet til undersøgelse og antibiotikabehandling indgivet i en blodåre (intravenøst).
 - Blodplader modvirker blødning og blå mærker. Måske bliver der brug for transfusion af

blodplader.

Den nedsatte funktion af knoglemarven er forbigående. Før hver serie kemoterapi tager vi blodprøver for at sikre at patientens knoglemarv er klar til næste serie kemoterapi.

- Kemoterapi kan give mundbetændelse, tør hud, forstoppelse eller diarré. Disse bivirkninger er også forbigående.

Mere specifikke bivirkninger som de forskellige kemoterapistoffer kan give:

- Vincristin og i nogen grad også carboplatin og cisplatin kan beskadige nerverne, hvilket kan give nervesmerter og nedsat funktion. I maven kan det give forstoppelse og mavesmerter. Andre steder i kroppen ses typisk kæbesmerter, ømhed og smerter i benene og besvær med at gå. Symptomerne kan afhjælpes med medicin, men hvis bivirkningerne er for omfattende, reduceres dosis af vincristin eller anden kemoterapi.
- Thiotepa (Arm C) giver de kendte kemoterapi bivirkninger som kvalme, opkast, og påvirkning af knoglemarvsfunktionen, slimhinderne og immunforsvaret. Derudover kan thiotepa give hudirritation, udslet, og mindre hyppigt forbigående neurologiske symptomer som hovedpine, forvirring og eventuelt krampes/anfald. Der vil blive givet støttebehandling med kvalmestillende medicin og evt. også med vækstfaktor til de hvide blodlegemer og transfusioner af blod og blodplader hvis knoglemarvspåvirkningen bliver for udtalt.
- Cyclophosphamid kan irritere slimhinderne i blæren, så den bløder. Vi giver derfor masser af væske samtidigt med og i døgnet efter cyclophosphamid behandling og forebyggende medicin (mesna) for at forebygge dette.
- Cisplatin og i mindre grad også carboplatin kan give påvirkning af nyrefunktionen og kan også forårsage høretab, som ses først i de høje frekvenser. Der gives ekstra væske samtidigt og i døgnet efter behandling med cisplatin for at forebygge påvirkning af nyrefunktionen. Der bliver foretaget regelmæssige undersøgelser af nyrefunktionen og høreevnen i løbet af behandlingen, da nyrepåvirkning og hørepåvirkning kan være blivende følger. Hvis der kommer påvirkning, vil behandlingen ændres.
- Lomustin, carboplatin og cisplatin kan også give leverpåvirkning af mild grad (erkendes først og fremmest i blodprøver), dette ville også blive holdt øje med i blodprøverne.
- Der kan i sjældne tilfælde opstå allergiske reaktioner som udslet, nældefeber, kløe eller feber til thiotepa, etoposid, carboplatin og cisplatin behandling
- I forbindelse med behandling med thiotepa, samt også med cisplatin og vincristin er der i enkelte tilfælde set forbigående symptomer i form af hovedpine, forvirring, evt. krampetilfælde og evt. også synsnedsættelse. Denne kombination af bivirkninger kaldes PRES (posterior reversibel encefalopati syndrom), og er en sjælden komplikation, som kan ses i forbindelse med forskellige former for kemoterapi. Bivirkningerne er forbigående.

Bivirkninger ved strålebehandling

Strålebehandling har ligeledes en række akutte bivirkninger. Disse er som regel træthed og kvalme.

Desuden kan huden i strålefeltet blive lettere solbrændt og øm. Strålebehandling til hjernen giver også hårtab. Afhængig af hvordan strålebehandlingen bliver givet kan slimhinderne i mund, svælg, spiserør eller tarm blive ømme og dette kan forårsage smerte, besvær med at spise eller drikke eller diarré.

Strålebehandlingen kan også give nedsat funktion af knoglemarven. Disse problemer går over i løbet af

nogle uger efter behandlingen, håret vokser som regel ud igen men kan være tyndere i områder hvor der er givet de største doser strålebehandling.

Kemoterapi og strålebehandling kan forårsage langtidsbivirkninger på kroppen flere år ud i fremtiden, såkaldte senfølger. Dette kan være nedsat fertilitet med besvær med at få børn og for tidlig overgangsalder (menopause). Efter strålebehandling af hjernen kan produktionen af hormoner fra hypofysen nedsættes, og det kan blive nødvendigt at opstarte erstattende hormonbehandling, f.eks. med væksthormon, binyrebarkhormon, kønshormon eller stofskiftelhormon. Strålebehandling af hjernen kan også medføre indlæringsvanskeligheder. En sjælden, men alvorlig bivirkning efter behandling for medulloblastom er en øget risiko for ny kræft senere i livet.

Frugtbare mænd og kvinder

Al kemoterapi og strålebehandling kan skade et foster. Derfor skal alle piger som er menstruerende forevise en negativ graviditetstest indenfor 2 uger før forsøgets start. Seksuelt aktive kvinder eller mænd i den frugtbare alder, skal derfor anvende sikker prævention (svangerskabsforebyggelse) fra behandlingen starter til 12 måneder efter sidste behandling for kvinder, og 6 måneder for mænd. *Sikker svangerskabsforebyggelse* omfatter spiral eller svangerskabsforebyggelse med hormoner, f.eks. p-piller, depot-indsprøjtning med gestagen, indlæggelser af hormoner under huden eller i form af plaster eller anvendelse af hormonring i skeden. Nogle af de lægemidler, vi anvender i forsøget udskilles i modermælk. Derfor må kvinder ikke amme fra behandlingen starter til den er helt afsluttet. Hvis en kvinde bliver gravid mens hun deltager i forsøget, eller hvis en mand, gør en kvinde gravid, mens han deltager i forsøget, bedes forsøgspersonen straks fortælle forsøgslægen dette.

Bivirkninger ved strålebehandlingen givet i arm B

Patienter som tildeles behandlingsarm B, strålebehandling givet som HART i stedet for konventionel strålebehandling, vil som tidligere beskrevet få en mindre dosis strålebehandling to gange dagligt i stedet for standard dosis strålebehandling en gang dagligt. Dette medfører at de får et højere total antal strålebehandlinger end hvis de fik standard/konventionel strålebehandling. 46 behandlinger totalt i modsætning til 30, men hele behandlingen er overstået på kortere tid, 23 behandlingsdage i stedet for 30. Vi mener ikke, at strålebehandling givet på denne måde (HART) giver flere eller andre bivirkninger end strålebehandling givet på konventionel vis en gang dagligt, men de to metoder er ikke blevet sammenlignet direkte før. HART-strålebehandling er blevet anvendt til behandling af børn med høj-risiko medulloblastom i flere europæiske lande, hvor bivirkningerne har lignet de almindelige bivirkninger til standard strålebehandling.

Bivirkninger af kemoterapien givet til arm C

Gruppe C modtager en anden kemoterapi end gruppe A og B, idet de også modtager højdosis kemoterapi med thiotepa. Behandlingen indebærer også stamcellehøst inden behandlingen, og at disse stamceller gives tilbage til patienten, som en form for blodtransfusion, dagen efter behandlingen med thiotepa er færdig, for at støtte at knoglemarven kommer sig efter thiotepa-behandlingen. Stamcellehøst medfører en lille risiko for blødning eller infektion i forbindelse med høsten. Stamcellehøst udføres af særligt uddannet personale, som er vant til at udføre denne procedure som en del af rutinebehandlingen i forskellige kræftsygdomme.

Thiotepa giver de kendte kemoterapi bivirkninger som kvalme, opkast, og påvirkning af knoglemarvsfunktionen, slimhinderne og immunforsvaret. Derudover kan thiotepa give hudirritation, udslet, og mindre hyppigt forbigående neurologiske symptomer som hovedpine, forvirring og eventuelt kramper/anfald. Der vil blive givet støttebehandling med kvalmestillende medicin og evt. også med vækstfaktor til de hvide blodlegemer og transfusioner af blod og blodplader hvis knoglemarvspåvirkningen bliver for udtalt. Denne behandling med thiotepa er blevet anvendt som standardbehandling til medulloblastom i en række lande, hvor bivirkningerne har været anset som acceptable. Til gengæld vil patienter i arm C få vedligeholdelsesbehandling med temozolomid i stedet for vedligeholdelsesbehandling med vincristin, cisplatin, cyclofosamid og lomustin. Denne vedligeholdelsesbehandling vil forventeligt medføre betydeligt færre generelle og specifikke bivirkninger i denne behandlingsfase. Behandling med temozolomid foregår rent ambulant, hvor standardvedligeholdelsesbehandling vil medføre 8 indlæggelser af 2-3 dages varighed.