

SIOP EPENDYMOMA II

An International Clinical trial for the diagnosis and treatment
of children, adolescents and young adults with
Ependymoma

**Un Programa Clínico Internacional para el diagnóstico
y tratamiento de los niños, adolescentes y adultos jóvenes
con ependimoma**



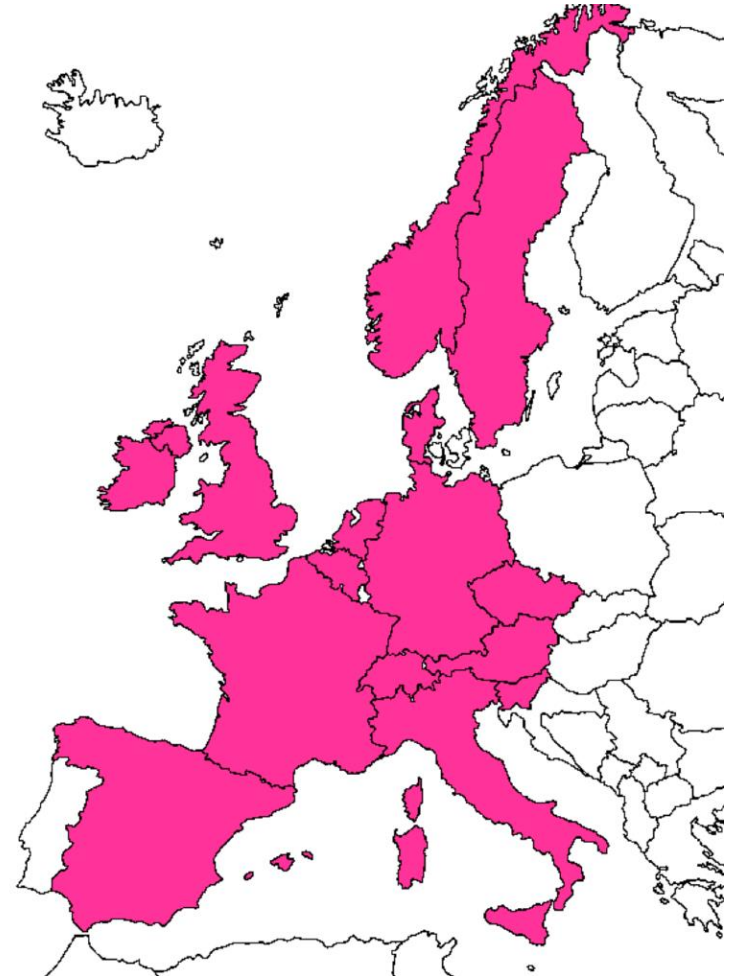
Sponsor: Centre Léon Bérard

EudraCT: 2013-002766-39

Versión: 2.0 del 21 de agosto de 2014

Introducción

- **Estudio internacional (15 países):** Austria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Irlanda, Francia, Alemania, Italia, Holanda, Noruega, Eslovenia, España, Suiza, Suecia, Reino Unido.
- **Sponsor:**
 - Centre Léon Bérard (Lyon, Francia)
 - Investigador principal–
coordinador: Dr Didier Frappaz



Investigadores internacionales principales

- **Austria :** Dr Martin Benesch. Medical University of Graz. Graz, Austria
- **Bélgica :** Dr Caroline Piette. CHR de la CITADELLE Liege, Bélgica
- **República Checa:** Dr Jaroslav Sterba . University Hospital Brno. Brno, República Checa
- **Dinamarca:** Dr Pernille Wendtland Edslev. Aarhus University Hospital. Aarhus, Dinamarca
- **Irlanda:** Dr Michael Capra. Our Lady's Children's Hospital. Crumlin, Dublin, Irlanda
- **Francia:** Dr Didier Frappaz. Institut d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique. Lyon, Francia
- **Alemania:** Dr Katja Von Hoff. University Medical Center Hamburg-Eppendorf. Hamburg, Alemania
- **Italia :** Dr Maura Massimino. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori. Milan, Italia
- **Holanda:** Dr Erna Michiels. Sophia Children Hospital. Rotterdam, Holanda
- **Noruega:** Dr Harald Thomassen. Majorstuen. Oslo, Noruega
- **Eslovenia:** Dr. Lidija Kitanovski. University Medical Center Ljubljana. Ljubljana, Eslovenia
- **España:** Dr. Ana Fernández-Teijeiro. Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío. Sevilla, España
- **Suecia:** Dr Helena Mörse. Skane University Hospital. Lund, Suecia
- **Suiza:** Dr Nicolas Gerber. University Children's Hospital. Zurich, Suiza
- **Reino Unido:** Dr Richard Grundy. Medical School, Queen's Medical Centre. Nottingham, Reino Unido

- En **España**: 18 centros

- Coordinadora nacional: Dra Ana Fernández-Teijeiro
- Centro: Hospital Universitario Virgen Macarena



Investigadores **nacionales** principales

- Dra. Olga Escobosa. Hospital Carlos Haya, Málaga
- Dr. Eduardo Quiroga Hospital Universitario Virgen del Rocío- Sevilla
- Dr. Carlota Calvo. Hospital Miguel Servet, Zaragoza
- Dr. José Antonio Villegas. Hospital General de Asturias, Oviedo
- Dr. José Antonio Salinas. Hospital Son Espases, Islas Baleares
- Dra. Macarena González Cruz. Hospital de la Laguna, Tenerife
- Dra. Ofelia Cruz. Hospital San Juan de Dios, Barcelona
- Dra. Ana Llort. Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona
- Dr. Miguel García Ariza. Hospital Cruces, Bilbao
- Dr. Jose Miguel Couselo. Hospital Santiago de Compostela
- Dra. María Baro Fernández. Hospital 12 de Octubre, Madrid
- Dra. Carmen Garrido. Hospital Gregorio Marañón, Madrid
- Dr. Diego Plaza. Hospital La Paz, Madrid
- Dra. Carmen Hernández. Hospital Niño Jesús, Madrid
- Dra. Bárbara Torres. Hospital La Fe de Valencia
- Dr. Carlos Esquembre. Hospital General Universitario de Alicante
- Dr. María Sagaseta. Hospital Virgen del Camino, Pamplona
- Dra. Ana Galera Miñarro. Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia

Equipo investigador-coordinador nacional



Ana Fernández-Teijeiro
Onco-Hematóloga pediátrica
Coordinadora nacional
HUVmacarena-Sevilla.



Carmen Garrido
Onco-Hematóloga pediátrica
H- Gregorio Marañón-Madrid



Javier Márquez
Neurocirujano pediátrico
H.Virgen del Rocío-Sevilla



José Hinojosa
Neurocirujano pediátrico
H.Virgen del Rocío-Sevilla



Jordi Giralt
Oncólogo radioterápico
H.Vall d'Hebron-Barcelona



Èlida Vázquez
Neurorradióloga pediátrica
H.Vall d'Hebron-Barcelona



Eloy Rivas
Neuropatólogo
H.Virgen del Rocío-Sevilla



Michele Biscuola
Biólogo molecular
H.Virgen del Rocío-Sevilla

- 
- **Enfermedad:** pacientes con Ependimoma menores de 22 años en el momento del diagnóstico
 - **Tamaño muestral del estudio:** mínimo 480 pacientes para el programa general (80 pacientes españoles)

Justificación general del estudio

Inconsistencia en la práctica clínica y **número insuficiente** de pacientes en estudios precedentes

Estudio de la **biología del ependimoma**:

- Identificar nuevos biomarcadores de resultado clínico y nuevos objetivos terapéuticos

Evaluación **neuropsicológica y neurocognitiva**:

- Estas funciones podrían ser perjudicadas por la enfermedad y el tratamiento

Justificación general del estudio

Registrar pacientes con **metástasis y recaídas**:

- No existen guías para el tratamiento de estos pacientes.
- El objetivo es observar las características moleculares específicas de la metástasis y comparar la biología del ependimoma de la recaída y el inicial, con el fin de crear una recomendación común entre todos los coordinadores nacionales

Registrar pacientes con **ependimoma espinal**:

- Pocos estudios realizados en este tipo de pacientes.

Objetivos

Mejorar la **precisión del diagnóstico básico** del ependimoma y explorar diferentes **estrategias terapéuticas** en niños, adolescentes y adultos jóvenes

Objetivo principal: determinar si la evaluación de la enfermedad residual puede mejorar mediante una revisión centralizada mediante RMN post-operatoria y si esta revisión incrementa la tasa de resección completa comparado con controles históricos.

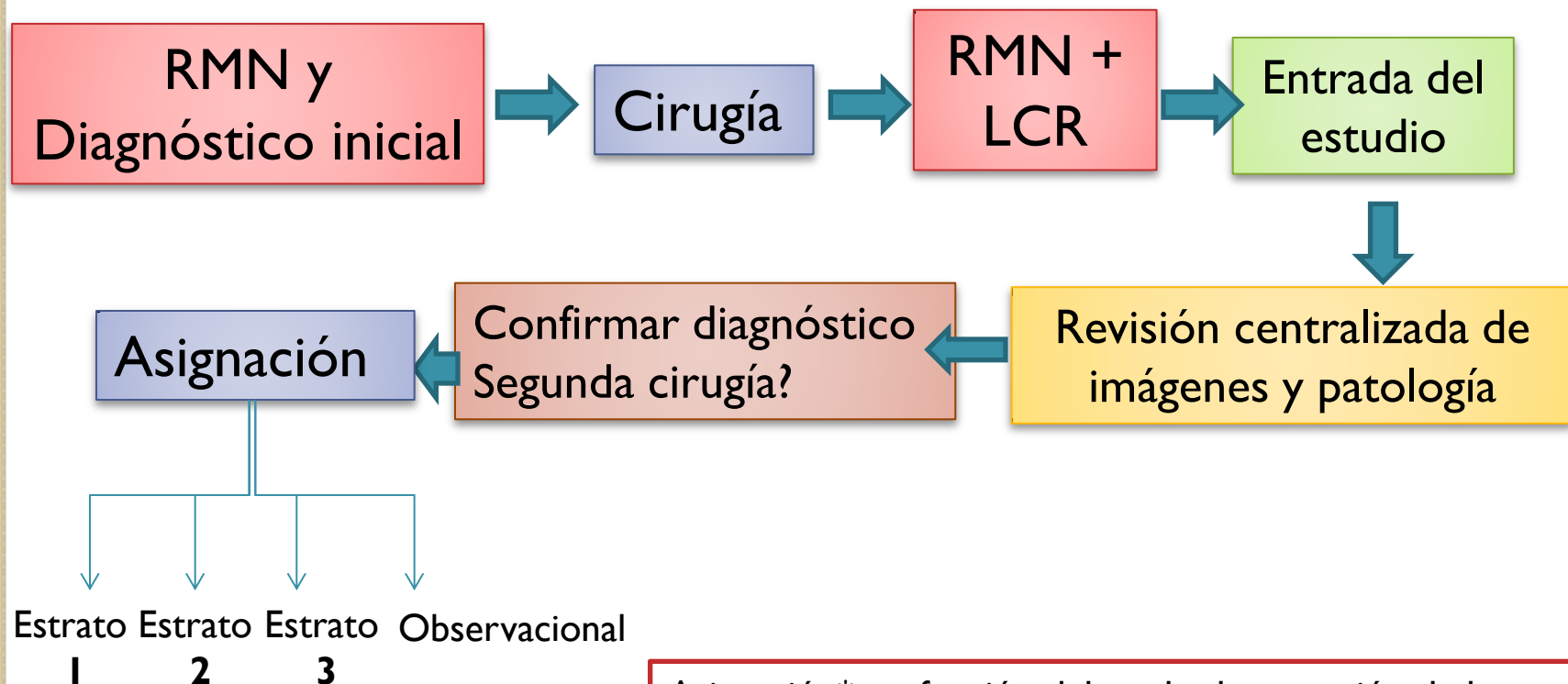
Objetivo secundario: evaluar la tasa de indicación de una segunda cirugía en comparación con controles históricos

Objetivo exploratorio:

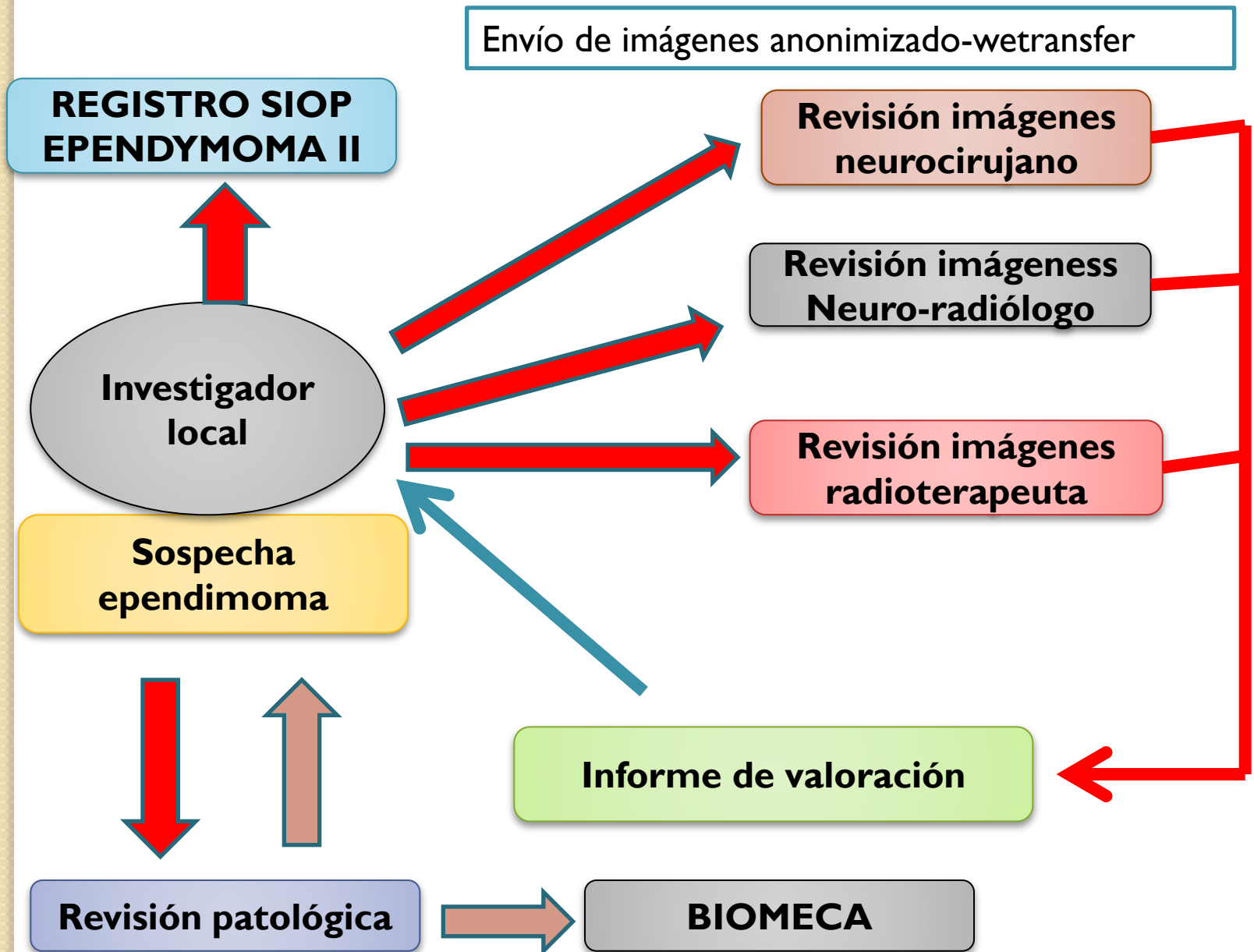
- Comprobar la hipótesis de que acontecimientos moleculares claves predicen el comportamiento clínico del ependimoma
- Evaluar el valor pronóstico y predictivo de los biomarcadores dentro del marco del ensayo clínico (Iq copy-number , Tenascin C, NELL2, LAMA 2, RELA-fusion y el subgrupo molecular)

Diseño general del estudio

- Incluye
 - Revisión centralizada de RMN → evaluar el grado de resección antes y después de cirugía
 - Revisión patológica centralizada → confirmar el diagnóstico histológico

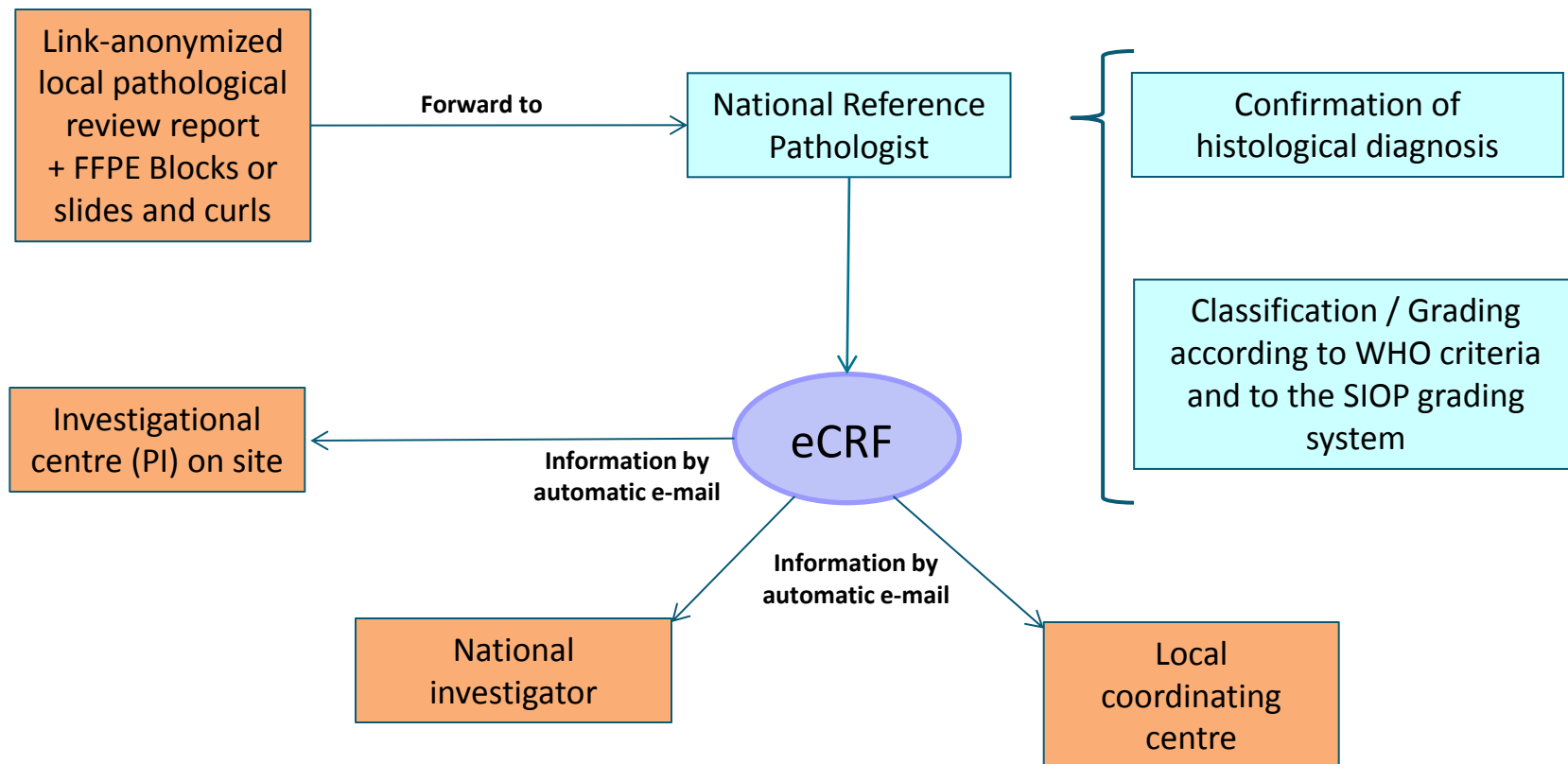


Asignación*: en función del grado de resección de la primera cirugía, edad o indicación de radioterapia



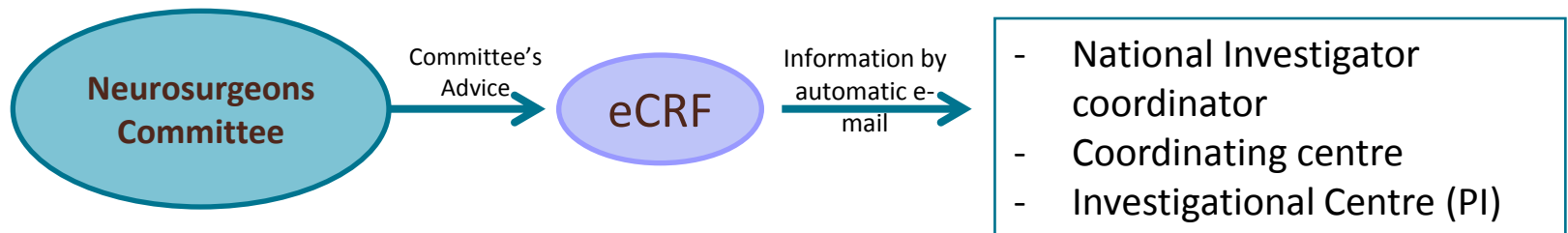
Revisión Patológica Central

- **La prioridad** es asegurar que **hay material suficiente** para el neuropatólogo con el objetivo de hacer un **primer diagnóstico**
- **Si es posible**, el patólogo de referencia es responsable de asegurar que hay suficiente material interpretable para más análisis biológicos (parte integral de este estudio)



Valoración de una segunda cirugía en revisión central

- Si después de la primera cirugía la enfermedad residual es $\neq R0$:
- Si el cirujano local estima que la valoración de una segunda cirugía no es posible o tiene dudas sobre su viabilidad:
 - El neurocirujano local mandará copias anonimizadas de imágenes pre y postoperatorias , informe postoperatorio, y lo pondrá en conocimiento del centro coordinador.
 - El centro coordinador organizará una llamada/tele-conferencia con el **investigador local**, el **neurocirujano local**, el encargado de la **revisión radiológica central** y un **comité central de neurocirujanos**



Criterios de inclusión generales

- Edad < 22 años al diagnóstico
- Pacientes recién diagnosticados de ependimoma intracraneal o espinal (todos los grados según WHO) incluyendo las variantes del ependimoma: celular, papilar, mixopapilar, de célula clara, tanicítico o anaplásico
- Envío de bloques de tumor en parafina al centro evaluador nacional (al menos 20 secciones de 5 μm o láminas ya cargadas con suficiente material interpretable y al menos 10 curls de 10 μm en un tubo Eppendorf)
- Consentimiento informado escrito para su participación en el estudio y la obtención de muestras biológicas
- Todos los pacientes y/o sus padres o tutores legales deben estar dispuestos y capaces de cumplir con el programa del protocolo y conformes con firmar el consentimiento informado.

Criterios de **exclusión** generales

- Entidad tumoral distinta al ependimoma,
- Primer diagnóstico realizado antes de la apertura de SIOP Ependimoma II,
- Edad ≥ 22 años
- Paciente con subependimomas y ependimoblastomas

Criterios de inclusión para el subestudio de biomarcadores (BIOMECA)

- Consentimiento informado para la recogida y envío de muestras biológicas (subestudio opcional)
- *Nota: Recogida de muestra tumoral (**Fresh flash frozen tissue**), LCR y sangre, dedicados al estudio BIOMECA* no son obligatorios para la inclusión en el estudio pero fuertemente recomendados.*

BIOMECA*: BIOMARKERS OF EPENDYMOMA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. Las instrucciones y dirección para el envío de muestras serán aclaradas al final de esta presentación

Criterios de **retirada**

- El paciente retira el consentimiento para seguir el tratamiento del ensayo
- El paciente presenta algún acontecimiento clínico que impide su continuación en el estudio
- Toxicidad inaceptable
- Progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento

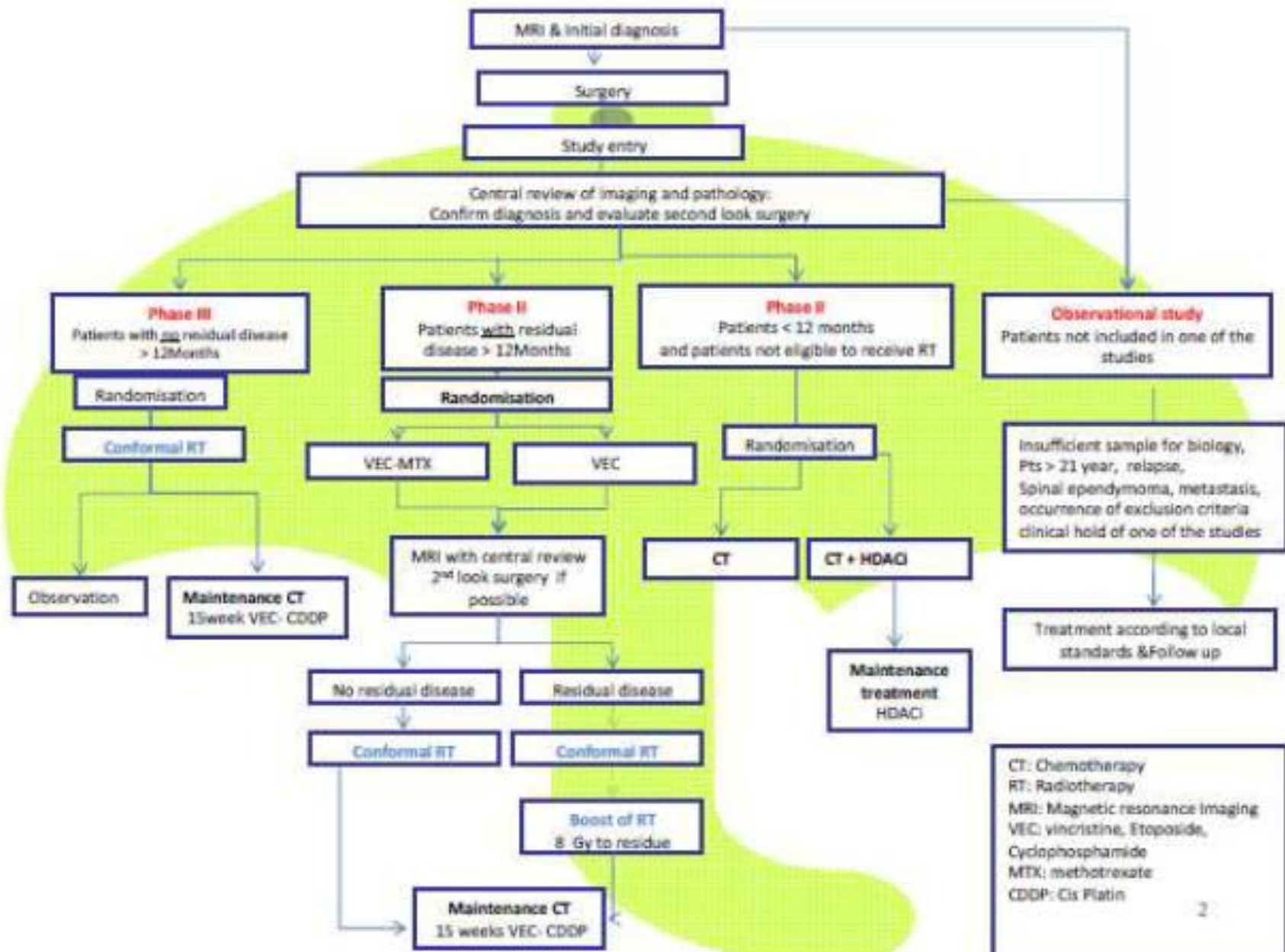
Plan y calendario de Visitas

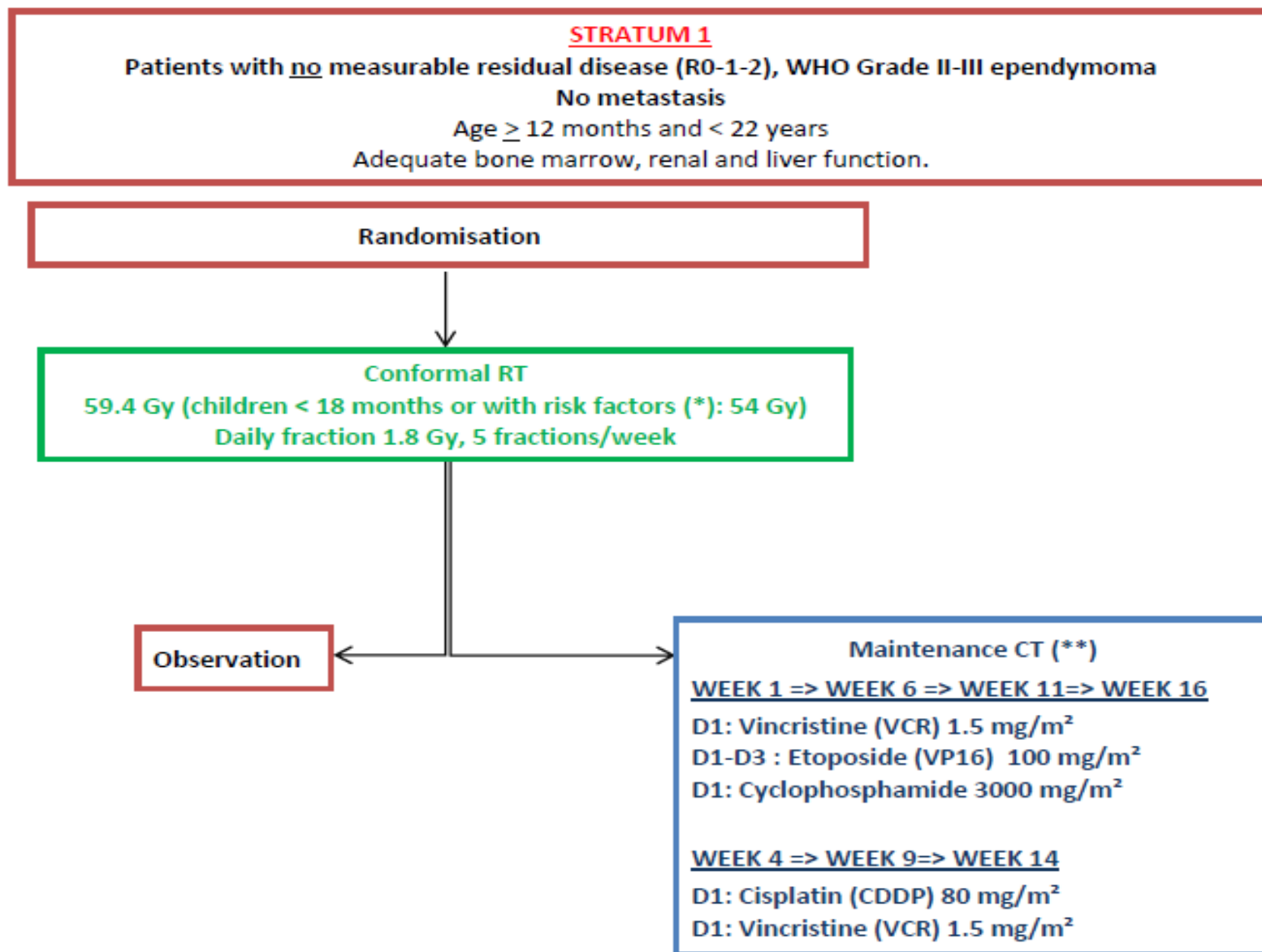
STAGING

	Day 0 : Surgery FFPE and ideally frozen tissue ^(a)	Post-operative procedure.	Day 15	Central review diagnosis confirmation	End of Staging ^(h) (Within 3 weeks after surgery)
Signature of consent		X			
Medical History ^(b) and Concomitant Medication		X			
Physical Examination (blood pressure, Temperature) and neurological assessment		X			
Weight, Height, occipital circumference		X			
MRI Brain with gadolinium (To be performed within 72 h, preferentially on day 1 or 2 after surgery but not on the day of surgery)		X ^(c)			
MRI Spine with gadolinium (only for infratentorial tumour and preferentially preoperatively)		X ^(c)			
Lumbar puncture (CSF) for local metastasis status evaluation and biological study			X ^{(d) (f)}		
Blood collection for biological study		X ^{(e) (f)}			
Central Neuropathological review				X	
Central radiological review				X	
Delivery FFPE block to national reference centre for biological study		X ^(g)			
CSF and Blood samples sending to national reference centre for biological study			X		
Informed consent form for second step of Ependymoma program					X

Seguimiento POST-Tratamiento

FOLLOW UP	First year after completion treatment	2 nd year after completion of treatment	From 3 rd to 5 th year after completion of treatment	From 5 years after completion of treatment to 18 years of age
Physical Examination	Every 3 months	Every 4 months	Every 6 months	local practice (g)
Full neurological examination				
Lansky				
Tanner age, pubertal onset and occipital circumference	At 1 year	At 2 year	Once per year	Once per year (h)(i)
Endocrine evaluation: TSH, LH, FSH, fT4, GH ^(a)				
Hearing Function ^(b)	At 6 months and at 1 year	none	at 5 years	local practice (g)
MRI Brain with gadolinium ^(c)	Every 3 months	Every 4 months ^(c)	Every 6 months ^(c)	local practice (g)
MRI Spine with gadolinium (only for infratentorial tumour) ^(d)				
QOL & QOS assessments	none	At 2 years	At 5 years	At 18 years old (j) (k)
Neuropsychological assessments				
Renal function ^(e)	At least once	At least one per year	At least one per year	local practice (g)
Blood Chemistry : Serum urea, electrolytes, creatinine and magnesium	Once at 1 year	none	Once at 5 years	local practice (g)





(*) multiple surgeries (more than 2) or poor neurological status.

(**) dose adaptation for children less than 10 kg

ESTRATO I España

**Tumor
completamente
resecado**

Supratentorial

**Infratentorial
> 12 meses**

<36 meses

> 36 meses

**Radioterapia
conformada**

Posibilidad protónterapia

No

Sí

Estrato 3

Protónterapia

>18 meses

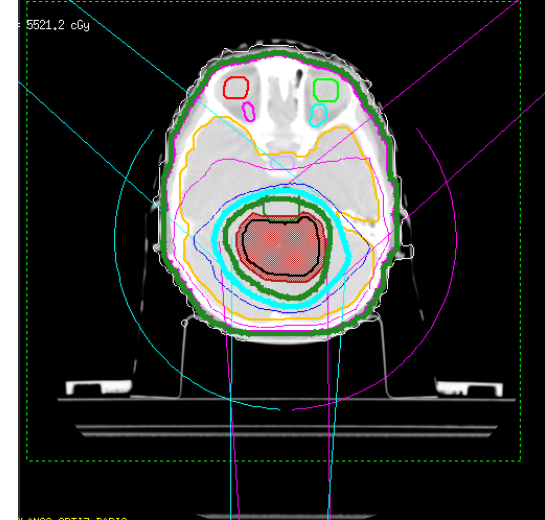
12-18 meses

59,4 Gy

54 Gy

Aleatorización: VEC-CDDP 15 sem

Radioterapia



Conformal RT

GTV (CTV: + 0.5cm) (PTV + 0.3cm to 0.5cm)

59.4 Gy (children < 18 months or with risk factors(*): 54 Gy)

Daily fraction 1.8 Gy, 5 fractions/ week.

El protocolo contempla la protonterapia si en el centro existe disponibilidad para su administración, especialmente en los pacientes menores de 3-5 años.

En España, se recomendará la administración de protonterapia en los pacientes menores de 3 años.

Cada hospital o comunidad autónoma gestionará cada caso.

VEC-CDDP course

Week 0 Day 1 - 3	D1: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus D1-D3: Etoposide (VP16): 100 mg/m² infused over 60 minutes. D1: Cyclophosphamide: 3000 mg/m² in 3 divided infusions (1000 mg/m²/infusion) infused over 60minutes.
Week 3 Day 22	CISPLATIN (CDDP): 80 mg/m²over 4 hours. VINCRISTINE (VCR): 1.5 mg/m² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus day 21
Week 5 Day 36 - 38	D36: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus D36-D38: Etoposide (VP16): 100 mg/m² infused over 60 minutes. D36: Cyclophosphamide: 3000 mg/m² in 3 divided infusions (1000 mg/m²/infusion) infused over 60minutes.
Week 8 Day 57	CISPLATIN (CDDP) 80 mg/ m² over 4 hours... VINCRISTINE (VCR): 1.5 mg/m² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus day 56
Week 10 Day 71 - 73	D71: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus D71-D73 Etoposide (VP16): 100 mg/m² infused over 60 minutes. D71 Cyclophosphamide: 3000 mg/m² in 3 divided infusions (1000 mg/m²/infusion) infused over 60minutes.
Week 13 Day 92	CISPLATIN (CDDP) 80 mg/ m² over 4 hours... VINCRISTINE (VCR): 1.5 mg/ m² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus day 91
Week 15 Day 106 - 108	D106: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus D106-D109 Etoposide (VP16): 100 mg/m² infused over 60 minutes. D106 Cyclophosphamide: 3000 mg/m² in 3 divided infusions (1000 mg/m²/infusion) infused over 60minutes.

TRATAMIENTO ESTRATO II

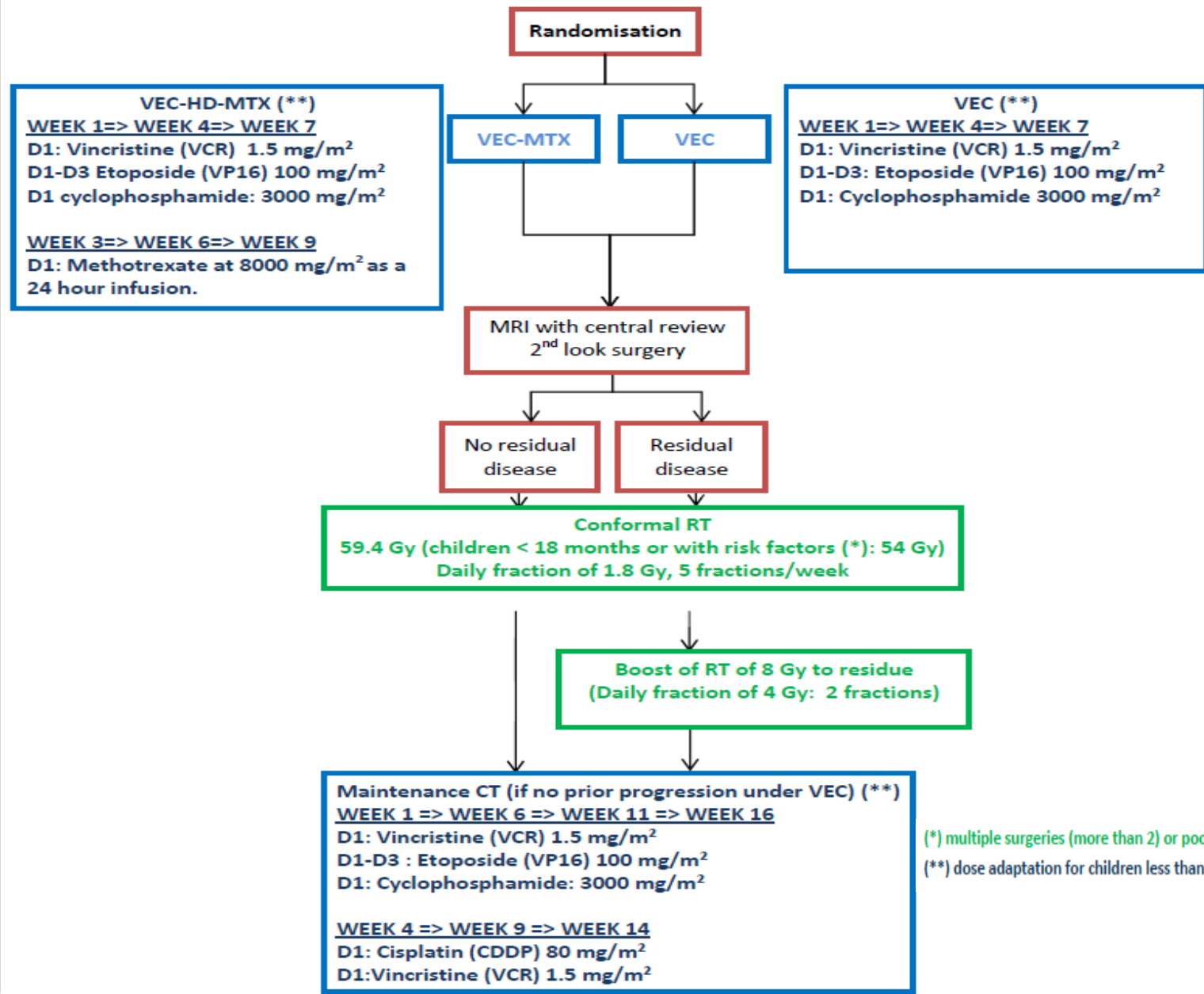
STRATUM 2

Patients with measurable inoperable residual disease (R3-R4), WHO Grade II-III ependymoma

No metastasis

Age ≥ 12 months and < 22 years

Adequate bone marrow, renal and liver function



ESTRATO 2-España

> 12 meses RESTO TUMORAL

Aleatorización:
VEC-CDDP $\pm$ MTX
15 sem

Valorar posibilidad 2ª
cirugía

No resto

Resto

Supratentorial

Infratentorial

ESTRATO 2-España

> 12 meses RESTO
TUMORAL

Aleatorización:
VEC $\pm$ MTX
15 sem

Valorar posibilidad 2ª
cirugía

No resto

Supratentorial

Infratentorial

12-36 meses

> 36 meses

Valorar posibilidad
Protónterapia

Sí

No

Trámites
Protónterapia
(Suiza, Francia)

Poliquimioterapia
< 3 años

Radioterapia conformada

>12 meses y < 18
meses

>18 meses

54 Gy
(Merchant)

59,4 Gy
(Merchant)

Quimioterapia de
mantenimiento

Quimioterapia VEC

VEC	
Week 0 Day 1	D1: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus D1-D3 Etoposide (VP16): 100 mg/m ² infused over 60 minutes. D1 cyclophosphamide: 3000 mg/m ² in 3 divided infusions (1000 mg/m ² /infusion) infused over 60 minutes.
Week 3 Day 22	D22: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus D22-D24: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² infused over 60 minutes. D22: cyclophosphamide: 3000 mg/m ² in 3 divided infusions (1000 mg/m ² /infusion) infused over 60 minutes.
Week 6 Day 43	D43: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus D43-D45: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² infused over 60 minutes. D43: cyclophosphamide: 3000 mg/m ² in 3 divided infusions (1000 mg/m ² /infusion) infused over 60 minutes.

Quimioterapia VEC + MTX

VEC HD MTX course

Week 0 Day 1	D1: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus D1-D3 Etoposide (VP16): 100 mg/m ² infused over 60 minutes. D1 cyclophosphamide: 3000 mg/m ² in 3 divided infusions (1000 mg/m ² /infusion) infused over 60minutes.
Week 2 Day 15	Administer Methotrexate at 8000mg/m ² m ² as a 24 hour IV infusion on day 15 10% of the dose should be given over the first hour and 90% over the remaining 23 hours. The infusion must finish at 24 hours even if it has not been completed.
Week 3 Day 22	D22: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus D22-D24: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² infused over 60 minutes. D22: cyclophosphamide: 3000 mg/m ² in 3 divided infusions (1000 mg/m ² /infusion) infused over 60minutes.
Week 5 Day 36	Administer Methotrexate at 8000mg/m ² as a 24 hour IV infusion on day 36. 10% of the dose should be given over the first hour and 90% over the remaining 23 hours. The infusion must finish at 24 hours even if it has not been completed.
Week 6 Day 43	D43: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus D43-D45: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² infused over 60 minutes. D43: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² in 3 divided infusions (1000 mg/m ² /infusion) infused over 60minutes.
Week 8 Day 57	Administer Methotrexate at 8000mg/m ² as a 24 hour IV infusion on day 57. 10% of the dose should be given over the first hour and 90% over the remaining 23 hours. The infusion must finish at 24 hours even if it has not been completed.

8.2.6.4 Maintenance chemotherapy

Provided patients did not show progression with the frontline schedule, patients will receive 15 weeks of VEC – CDDP. Chemotherapy with VEC plus Cisplatin must be started 6 weeks after the completion of radiotherapy.

VEC-CDDP course	
Week 0 Day 1-3	D1: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus D1-D3: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² infused over 60 minutes. D1: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² in 3 divided infusions (1000 mg/m ² /infusion) infused over 60 minutes.
Week 3 Day 22	CISPLATIN (CDDP) 80 mg/m ² . VINCRIStINE (VCR): 1.5 mg/m ² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus day 21
Week 5 Day 36 -39	D36: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus D36-D38: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² infused over 60 minutes. D36: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² in 3 divided infusions (1000 mg/m ² /infusion) infused over 60 minutes.
Week 8 Day 57	CISPLATIN (CDDP) 80 mg/m ² . VINCRIStINE (VCR): 1.5 mg/m ² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus day 56
Week 10 Day 71 – 73	D 71: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus D71-D73: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² infused over 60 minutes. D71: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² in 3 divided infusions (1000 mg/m ² /infusion) infused over 60minutes.
Week 12 Day 85	CISPLATIN (CDDP) 80 mg/m ² . VINCRIStINE (VCR): 1.5 mg/m ² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus day 84
Week 15 Day 106 - 108	D106: Vincristine (VCR): 1.5 mg/m ² (maximal dose 2 mg) i.v. bolus D106-D108: Etoposide (VP16): 100 mg/m ² infused over 60 minutes. D106: Cyclophosphamide: 3000 mg/m ² in 3 divided infusions (1000 mg/m ² /infusion) infused over 60minutes.

For babies less than 10 Kg, doses will be adapted to weight as follows:

ESTRATO 2-España

> 12 meses
RESTO TUMORAL

Aleatorización:
VEC $\pm$ MTX
15 sem

Valorar posibilidad 2ª
cirugía

Resto tumoral

Supratentorial

Infratentorial

12-36 meses

> 36
meses

Valorar posibilidad
Protónterapia

Radioterapia conformada

Sí

No

>12 meses y < 18
meses

>18 meses

Trámites
Protónterapia
(Suiza, Francia)

Poliquimioterapia
< 3 años

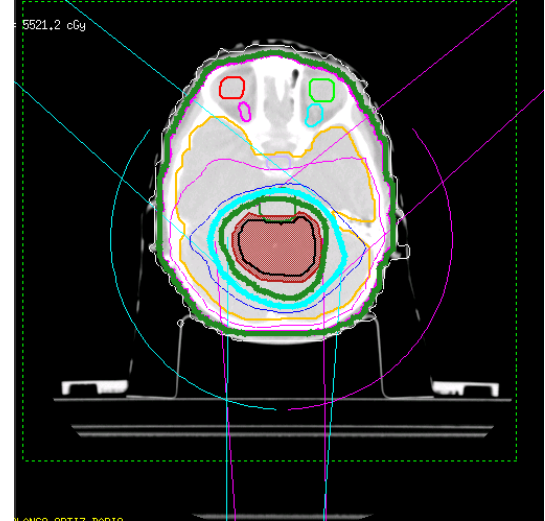
54 Gy
(Merchant)

Boost
8Gy

59,4 Gy
(Merchant)

Quimioterapia de
mantenimiento

Radioterapia



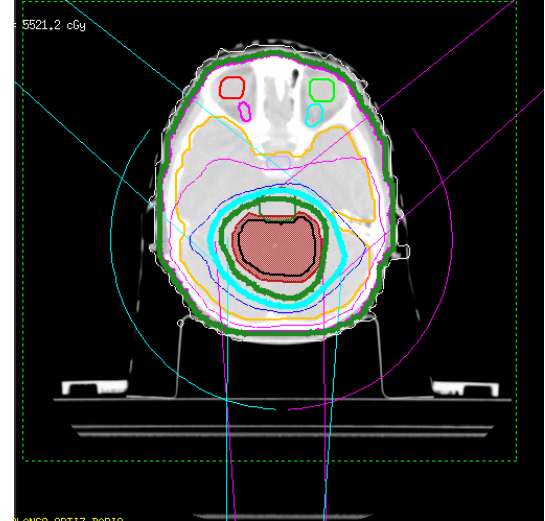
Conformal RT

GTV (CTV: + 0.5cm) (PTV + 0.3cm to 0.5cm)

59.4 Gy (children < 18 months or with risk factors(*): 54 Gy)

Daily fraction 1.8 Gy, 5 fractions/ week.

Radioterapia



Conformal RT

GTV (CTV: + 0.5cm) (PTV + 0.3cm to 0.5cm)

59.4 Gy (children < 18 months or with risk factors(*): 54 Gy)

Daily fraction 1.8 Gy, 5 fractions/ week.

El protocolo contempla la protónterapia si en el centro existe disponibilidad para su administración, especialmente en los pacientes menores de 3-5 años.

En España, se recomendará la administración de protónterapia en los pacientes menores de 3 años.

Cada hospital o comunidad autónoma gestionará cada caso.

**Boost of RT of 8 Gy to residue
(Daily fractioned of 4 Gy: 2 fractions)**

STRATUM 3

Children < 12 months or those not eligible to receive radiotherapy
Adequate bone marrow, renal and liver function and ammonia

Randomisation

STANDARD CHEMOTHERAPY

STANDARD CHEMOTHERAPY
+ HDACi = valproate

Maintenance HDACi
Treatment for one year period
If no progression during frontline chemotherapy

	CHEMO +/- HDACi**						
CYCLE N°	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine - Carboplatin	D1	D 57	D113	D169	D225	D281	D337
Vincristine - Methotrexate	D15	D 71	D127	D183	D239	D295	D351
Vincristine - Cyclophosphamide	D29	D 85	D141	D197	D253	D309	D365
Cisplatin 2-day Continuous infusion	D43 44	D99 100	D154 155	D211 212	D267 268	D323 324	D379 380
+/- Valproate (*)	Initial dose: 30 mg /kg/day for two weeks in 2 divided doses (BID 15mg/Kg) Increasing weekly up to 40->50->60 mg /kg/day in 2 divided doses until serum target level of 100-150 µg/ml achieved.						

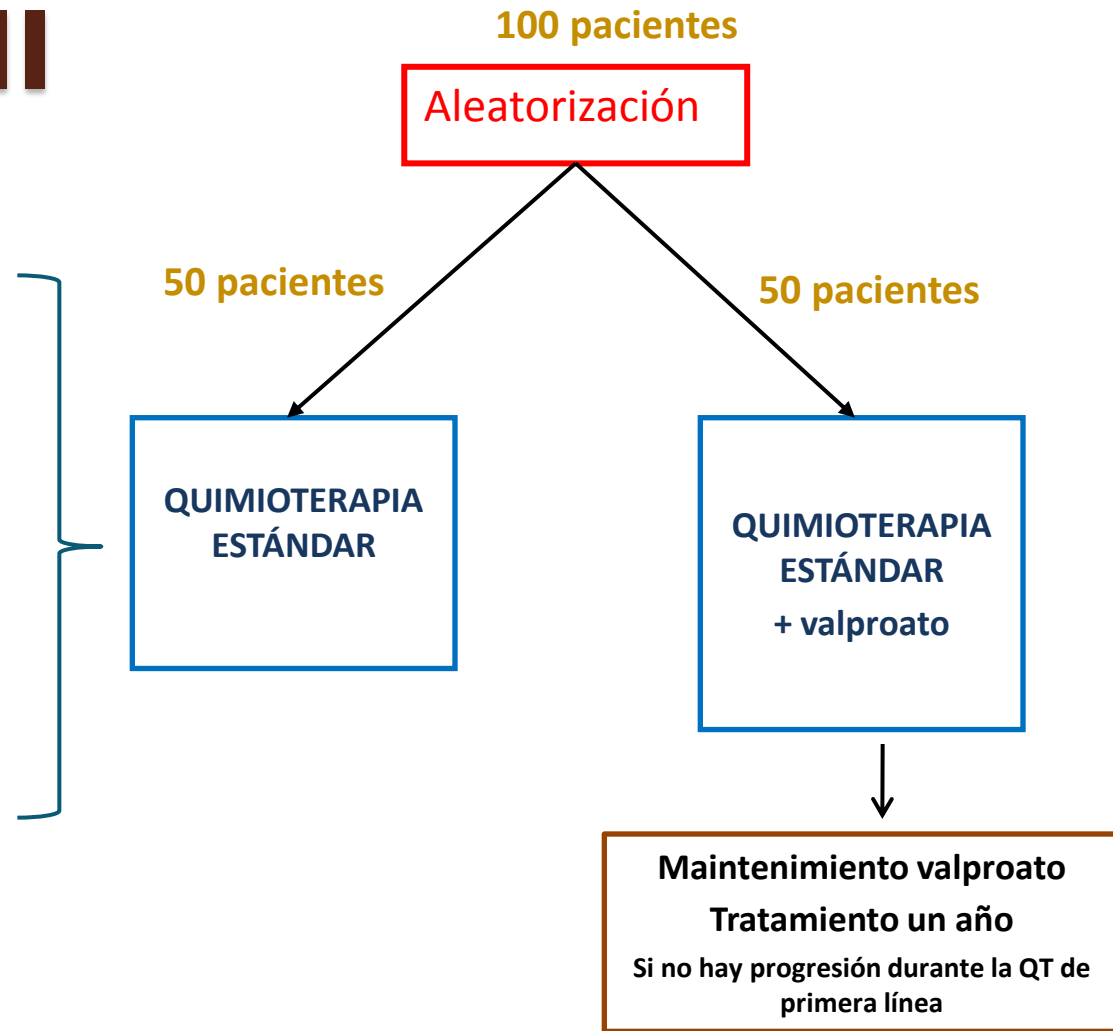
Dosing schedule according to age	Dose > 12 months (m²)	Dose for infants 6 to 12 months (m²)	Dose for infants < 6 months (m²)
Vincristine	1.5 mg/m² x 1	1.125 mg/m² x 1	0.75 mg/m² x 1
Carboplatin	550 mg/m² x 1	412.5 mg/m² x 1	275 mg/m² x 1
Methotrexate	8000 mg/m² x 1	6000 mg/m² x 1	4000 mg/m² x 1
Cyclophosphamide	1500 mg/m² x 1	1125 mg/m² x 1	750 mg/m² x 1
Cisplatin	40 mg/m² x 2	30 mg/m² x 2	20 mg/m² x 2
Valproate * (BID)	30 mg/kg/day*	30 mg/kg/day*	30 mg/kg/day*

* Initial dosing then according to monitoring

** If residual disease please consider for further surgery at each reassessment point.

Estrato III

- Niños < 12 meses
- Pacientes no aptos para recibir RT



Justificación del uso de **valproato + QT** en niños pequeños: los HDACi (ej: valproato) han demostrado alcanzar efectos biológicos significativos en el cáncer como la reducción de la proliferación celular e inducción de apoptosis, calificándolos como posibles agentes anticancerígenos

HDACi: Histone Deacetylase Inhibitor



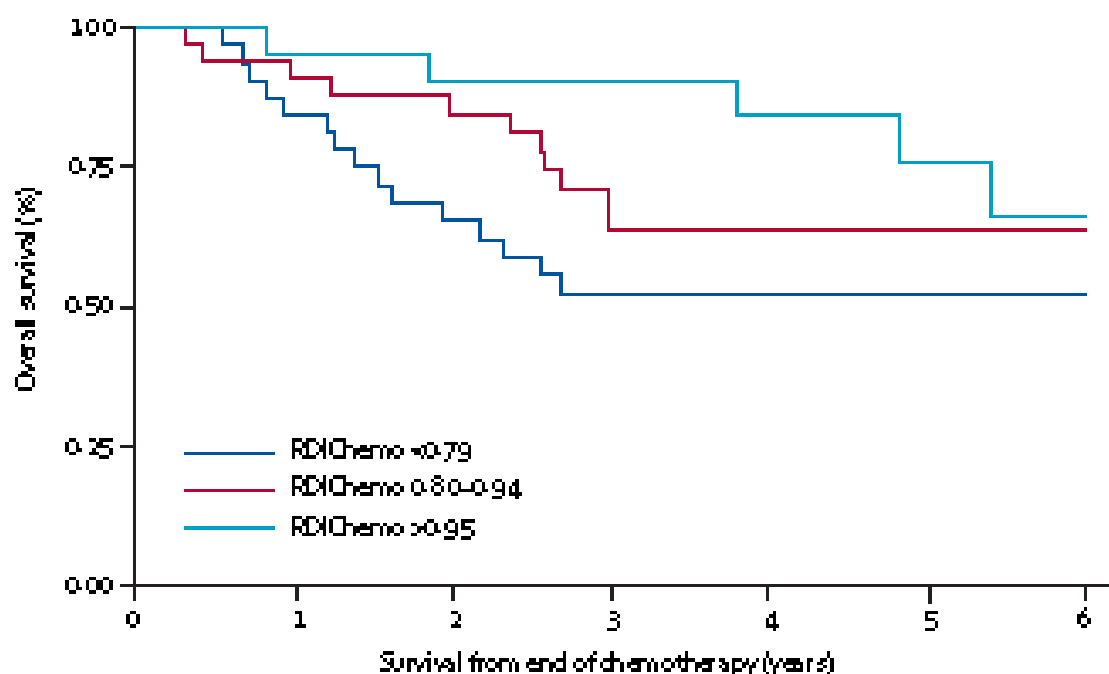
Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for intracranial ependymoma in children: the UKCCSG/SIOP prospective study

Richard G Grundy, Sophie A Wilne, Claire L Weston, Kath Robinson, Linda S Lashford, James Ironside, Tim Cox, W K Ling Chong, Richard H A Campbell, Cliff C Bailey, Rao Gattamaneni, Sue Picton, Nicky Thorpe, Conor Mallucci, Martin W English, Jonathan A G Punt, David A Walker, David W Ellison, David Machin, for the Children's Cancer and Leukaemia Group (formerly UKCCSG) Brain Tumour Committee

Children weighing up to 40 kg (dose by weight)	Children weighing more than 40 kg (dose by surface area)
Course 1 (day 0)	
Vincristine (IV bolus)	
Carboplatin (IV over 4 h)	
Course 2 (day 14)	
Vincristine (IV bolus)	
Methotrexate	
Folinic acid	
Course 3 (day 28)	
Vincristine (IV bolus)	
Cyclophosphamide	
Mesna	
Course 4 (day 42)	
Cisplatin (continuous infusion for 48 h)	

IV=intravenous. There were seven cycles in total.

Table 1: Chemotherapy schedule



Numbers at risk	0	1	2	3	4	5	6
RDIChemo 0.50-0.79	32	28	21	15	12	8	7
RDIChemo 0.80-0.94	33	31	27	19	17	15	14
RDIChemo 0.95-1.41	23	21	19	18	13	10	8

Figure 6: Overall survival from end of chemotherapy by relative dose intensity chemotherapy (RDIChemo) received

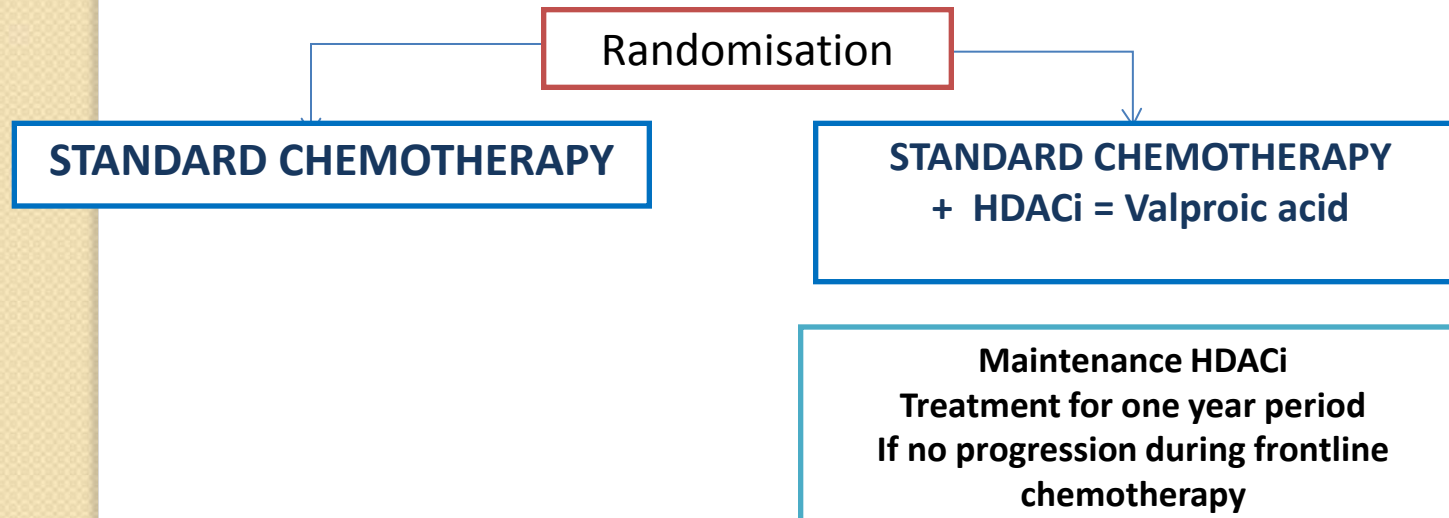
Estrato III

- **Población:** Pacientes <12 meses o con contraindicación de RT
- **Diseño:** Fase II
- **Intervención:**
 - Experimental: QT + Valproato (HDACi)
 - Control: QT sola
- **Objetivo principal:** Evaluar la SLP en los dos grupos
- **Objetivos secundarios:**
 - Determinar si se mejora la SG
 - Evaluar si se mejora la supervivencia en tratamientos sin RT
 - Comparar efectos neuroendocrinos en cada rama de tratamiento
 - Evaluar efectos neuropsicológicos en cada rama de tratamiento
 - Evaluar la calidad de vida en cada rama de tratamiento
 - Determinar la seguridad y tolerancia de valproato

ESTRATO 3-España

Comité tumores SNC SEHOP mayo 2013

Los pacientes con tumor supratentorial parcial o completamente resecado < 36 meses
Los pacientes con tumor infratentorial parcial o completamente resecado < 12 meses
Cualquier paciente en el que se contraindique la administración de radioterapia
Médula ósea adecuada, función renal y hepática normales



Quimioterapia + ácido valproico

	CHEMO +/- HDACi**						
CYCLE N°	1	2	3	4	5	6	7
Vincristine - Carboplatin	D1	D 57	D113	D169	D225	D281	D337
Vincristine - Methotrexate	D15	D 71	D127	D183	D239	D295	D351
Vincristine - Cyclophosphamide	D29	D 85	D141	D197	D253	D309	D365
Cisplatin 2-day Continuous infusion	D43 44	D99 100	D154 155	D211 212	D267 268	D323 324	D379 380
+/- Valproic acid (*)	Initial dose: 30 mg /kg/day for two weeks in 2 divided doses (BID 15mg/Kg) Increasing weekly up to 40->50->60 mg /kg/day in 2 divided doses until target level of 100-150 µg/ml achieved..						

Dosis de fármacos según edad

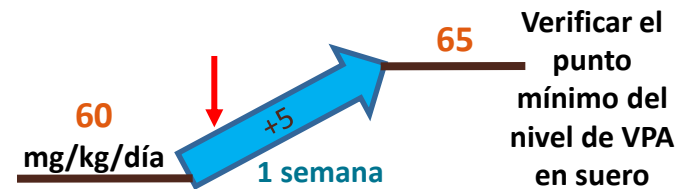
Dosing Schedule according to age	Dose over 1 year (m ²)	Dose for infants 6 to 12 months (m ²)	Dose for infants less than 6 months (m ²)
Vincristine	1.5 mg/m ² x 1	1.125 mg/m ² x 1	0.75 mg/m ² x 1
Carboplatin	550 mg/m ² x 1	412.5 mg/m ² x 1	275 mg/m ² x 1
Methotrexate	8000 mg/m ² x 1	6000 mg/m ² x 1	4000 mg/m ² x 1
Cyclophosphamide	1500 mg/m ² x 1	1125 mg/m ² x 1	750 mg/m ² x 1
Cisplatin	40 mg/m ² x 2	30 mg/m ² x 2	20 mg/m ² x 2
Valproic Acid * (BID)	30 mg/kg/day*	30 mg/kg/day*	30 mg/kg/day*

Administración de Valproato

- ↓ = Monitorización del nivel de VPA en suero
12h después de cada aumento de dosis
→ Los datos serán recogidos en el eCRF



Si los pacientes toleran 60 mg/kg/día pero los niveles de VPA están por debajo de 100 – 150 µg/ml:



Los niveles de VPA en suero deben ser monitorizados cada 3 meses para asegurar un nivel apropiado de dosis. Estos datos deben ser recogidos en el CRF

BIOMECA

Estudio biológico vinculado

El Programa SIOP Ependimoma II contribuye a la identificación de biomarcadores de pronóstico dentro del estudio colaborativo BIOMECA.

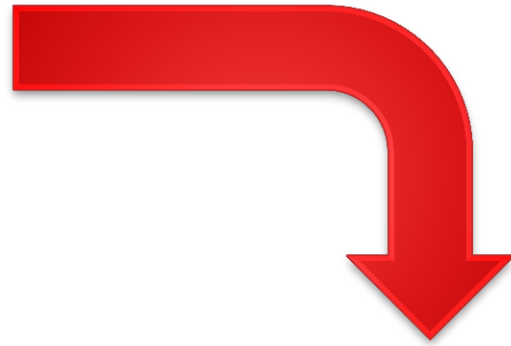
Alta prioridad es un elemento esencial del programa de cara a mejorar el tratamiento futuro del Ependimoma.

Locus/gene investigated	Methodology	Reference	Validation state (step completed)
TERT/nucleolin	IHC, qRT-PCR	Tabori 2006,2008 Ridley 2008	Retrospective studies (discovery)
TOPO 2 ^a	IHC, qRT-PCR	Wani 2012	Retrospective study (discovery)
RTKs (EGFR, ERBB2, PDGFR, VEGFR)	IHC, qRT-PCR;	Gilbertson 2002 Ridley 2008	Retrospective study (discovery)
Tenascin-C (TNC)	IHC, qRT-PCR	Puget 2009 Andreiuolo 2010	Retrospective Clinical trials retrospective (standardisation)
1q gain	FISH, array CGH, MLPA	Mendrzyk 2006 Kilday 2012 Godfraind 2012 Pietsch, in preparation	Clinical trials retrospective (confirmation)
9q gain	FISH, array CGH	Puget 2009	Retrospective study (discovery)
Nestin	IHC	Milde 2012	Retrospective study (discovery)
NELL2 / LAMA2	IHC	Witt 2011	Retrospective study (confirmation)
CGH class	array CGH, FISH	Korshunov 2010	Retrospective study (confirmation)
Neurofilament (NFP70)	IHC	Andreioulo 2010	Retrospective study (discovery)
ABCB1	IHC	Kessler 2010 Ginguené 2010	Retrospective study (discovery)
BLBP	IHC	Kessler 2010	Clinical trial retrospective (discovery)
EVI-1	IHC, RT-PCR	Koos 2011	Retrospective study (discovery)
TP53	IHC	Korshunov 1999, Sharma 2009	Retrospective study (discovery)
WDR16	IHC	Witt in preparation	Clinical trial retrospective (discovery)
HTERT mRNA	RT-PCR	Modena in preparation	Clinical trial retrospective (discovery)

BIOMECA - muestras

- Tejido tumoral
 - Fresco
 - Parafina
- Sangre en EDTA
- LCR (congelado)

Birmingham
(Dr. Grundy)



Puesta en marcha

Proceso Armonización junio 2014

Unidad Ensayos Clínicos Hospital Virgen del Rocío

- CEIC y AEMPS
- Contacto con investigadores locales
- Trámites con Unidades de Investigación locales
- Trámites con centro Leon Berard-Lyon

Seguro SEHOP

Abierto Leon Berard 30/4/2015

Marzo 2017: Oficina de ensayos clínicos SEHOP

Puesta en marcha

Teleconferencia

Envío de instrucciones patólogos

Envío instrucciones revisión imágenes

- **Plataforma SEHOP**

Necesidades de financiación

Cuadernos del investigador

Reactivos de Anatomía patológica en Sevilla para la revisión centralizada

Envíos de preparaciones de muestras biológicas a Sevilla

- Tejido tumoral congelado, preparaciones, sangre y LCR

Cobertura de parte proporcional de plataforma de envío telemático de imágenes

- Para revisión centralizada por radiólogo, neurocirujanos y Oncólogo radioterápico

Monitorización y seguimiento del estudio por la Oficina de ensayos de la SEHOP.

- Es un requerimiento fundamental y se factura por cada sesión de monitorización que se realiza

SIOP EPENDYMOMA II

