

**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO  
PARA PACIENTES ADULTOS  
CON MEDULOBLASTOMAS y  
TUMORES NEUROECTODÉRMICOS PRIMITIVOS (PNET)  
NO CEREBELOSOS**

**GENOM**

**Versión Final (Marzo 2001)**

## **1. INFORMACIÓN GENERAL**

### **TITULO:**

Protocolo de tratamiento quimioterápico (QT) para pacientes adultos con meduloblastomas y tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) no cerebelosos.

### **TIPO DE ESTUDIO CLINICO:**

Estudio, multicéntrico, abierto, prospectivo, no comparativo, con diseño de estudio fase IV-II, del tratamiento con quimioterapia sobre una cohorte de pacientes adultos con tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) de pronóstico adverso.

### **CODIGO DEL ESTUDIO:**

GENOM-O1-1

### **PROMOTOR:**

GRUPO ESPAÑOL DE NEURO-ONCOLOGIA MÉDICA (GENOM)

### **COORDINADOR DEL ESTUDIO:**

J. Miguel Gil Gil (Institut Català d'Oncologia). L'Hospitalet. Barcelona.

### **INVESTIGADORES Y CENTROS PARTICIPANTES:**

- J. Andrade (H. Virgen de la Salud de Toledo)
- C. Balaña (H. Germans Trias i Pujol de Badalona).
- M. Benavides (H. Carlos Haya de Málaga).
- A. Berrocal (H. General de Valencia).
- A. Cervantes (H. Clínico de Valencia).
- R. de las Peñas (H. de Castellón).
- X. Fabregat (H. del Mar de Barcelona)
- S. Garcera (H. de la Ribera de Alzira).
- J.L. García (H. Ramón y Cajal de Madrid)
- A. Herrero (H. Miguel Servet de Zaragoza).
- Joaquin Herrero (H. General de Alicante).
- A. Lopez Pousa (H. de la Sta Creu i Sant Pau de Barcelona).
- J.B. Lopez Saez (H. Puerto Real de Cádiz)
- A.M. Lozano (H. de Jaén).
- J.M. Mañé (H. de Cruces de Bilbao).
- F. Molina (H. de Navarra).
- L. Murillo (H. Clínico de Zaragoza).
- P. Perez Segura (H. Clínico de Madrid).
- G. Reynés (H. La Fe de Valencia).
- J. M<sup>a</sup>. Vieitez (H. General de Asturias).
- R. Yaya (Institut Valencià d'Oncologia).

**MEDICACIÓN DEL ESTUDIO:**

A) QT de primera línea o QT de inducción en recaída:  
(CDDP 30mg/m<sup>2</sup> + VP-16 120 mg/m<sup>2</sup>) x 3 días.

B) QT de consolidación en recaídas:  
CBDCA AUC 5 + TT 200mg/m<sup>2</sup> + VP-16 300mg/m<sup>2</sup> x 4d.

**ENFERMEDAD EN ESTUDIO:**

Meduloblastomas y tumores neuroectodérmicos primitivos.

**VARIABLE PRINCIPAL DE VALORACIÓN:**

Tasa de respuestas tras 3 ciclos de QT (incluyendo QT neoadyuvante y QT en recaída).

**VARIABLES SECUNDARIAS:**

Supervivencia libre de enfermedad (Solo para pacientes con QT neo-adyuvante)

Tiempo medio hasta la progresión.

Supervivencia Media.

Toxicidad.

**NÚMERO DE PACIENTES:**

Se ha calculado siguiendo el diseño óptimo de Simon, teniendo en cuenta que se espera una tasa de respuestas del 72% y que la tasa mínima aceptable es del 45% (PO=0.45; P1=0.72;  $\alpha=0.05$ ;  $\beta=0.1$ ). Se deben incluir un mínimo de 29 pacientes valorables para respuesta, efectuando un análisis tras los primeros 15 pacientes tratados, si no se objetivan un mínimo de 7 respuestas, se cerrará el estudio.

**DURACIÓN PREVISTA DEL ESTUDIO**

Periodo de inclusión: 24 meses.

Periodo de seguimiento: 5 años.

## **2. ANTECEDENTES**

Los meduloblastomas y otros tumores primitivos neuroectodérmicos (PNET) son tumores que derivan de células embrionales pluripotenciales que son capaces de diferenciarse hacia célula glial o hacia neuronal. Histológicamente todos los PNET son idénticos, pero según su localización reciben diferentes denominaciones: meduloblastoma, pinealoblastomas, ependimoblastoma o neuroblastoma cerebrales. Son típicos de edad pediátrica pero también se dan casos en adultos, el 80% de los cuales se presentan durante la segunda y tercera décadas de la vida. Representan solo el 1% de los tumores cerebrales del adulto, con una incidencia anual de 0.05 por cada 100 adultos por año. La localización más frecuente es cerebelo (vermis, techo del IV ventrículo y hemisferios cerebelosos). Se diagnostica localizado en la fosa posterior en > 50% de los casos, pero otro 10-30% tienen afectación del LCR y un 5% se presentan con metástasis fuera del SNC, sobre todo en hueso.

El método más utilizado de estadiación es el de Chang en donde T1-2 tienen mejor supervivencia que T3-4 (82 vs 46%, p 0.02) y que M2-4 (Tabla 1).

El tratamiento convencional consiste en cirugía radical seguida de RT sobre fosa posterior (55 Gy) y resto del neuroeje (36Gy). Pero a pesar de este tratamiento a los 5 años han recaído un 40-50% de los casos (1). La QT neo-adyuvante y adyuvante puede ser útil en pacientes de alto riesgo de recaída (tumor residual post-cirugía, PNET supratentoriales y estadios M1-4) por lo que la mayoría de autores recomiendan incluir la QT adyuvante como una parte del tratamiento estándar de estos tumores, en cambio esta QT adyuvante no ha demostrado beneficio en los tumores localizados en cerebelo y que pueden ser resecaados en su totalidad (1-3). Las recaídas se producen en aproximadamente el 50% de los casos a nivel local, en un 25% a nivel local y a distancia de forma simultánea y en un 25% solo a distancia. El pronóstico de todos estos casos es pésimo, con una supervivencia media de 5-9 meses con algunos casos excepcionales de larga supervivencia. La mayoría de los estudios sobre tratamiento de la recaída son retrospectivos y de series muy cortas, pero por ellos podemos afirmar que son tumores muy quimiosensibles, con unas tasas de respuesta de 70-100% a esquemas que combinan fundamentalmente: Platino, Ciclofosfamida, Nitrosoureas, alcaloides de la vinca y en algún caso metrotexate (Véase tabla 2).

Cisplatino y Carboplatino producen 40-80% de respuestas (4-5), VP-16 también alcanzó en alguna serie un 80% de R (6-7) y CTX+VCR 66%.

En cuanto a las combinaciones PCV ha reportado un 62% de respuestas, MOPP 45%, CDDP + VP-16 72% (18/25) y el régimen de Packer (CDDP+CCNU+VCR) 100 % con una DMR de 18 meses (8-9). Pero en cualquier caso, ningún régimen produce largas remisiones en un grupo significativo de pacientes. Por este motivo, estudios recientes han evaluado la utilidad de las altas dosis de quimioterapia (HDQ) con rescate de progenitores hematopoyéticos (CPH), como consolidación tras un tratamiento que deje enfermedad mínima residual (1-3), los más relevantes son:

La serie de Dunkel del MSKCC sobre 23p (9 >18años) con una edad mediana 13 (2-44) y un ILE 18m. Les administró CBDCA AUC 7 + TT 300mg/m<sup>2</sup> + VP-16 250mg/m<sup>2</sup> x 3d. Se registraron 3 muertes tóxicas (13%) y un 30% de SLE a los 4,5 años (10).

La serie de Mason también del MSKCC sobre 37 niños (edad media 30m), en este caso como consolidación tras cirugía y tras una 1ª línea de QT: CDDP + VCR + CTX + VP-16. La QT en altas dosis también fue con CBDCA + TT + VP-16. RT solo sí T residual. Registraron 3 muertes por tox. (8%) y 25% de SLE y 40% de SG a 3 años (11).

La serie de Graham de la U. de Duke sobre 18p (edad media 12) en recaída (12 diseminada) tratados con CTX 1500mg/m<sup>2</sup>x4+L-PAM 25-60mg/m<sup>2</sup>x3 como único tratamiento de la recidiva. Registraron 1 muerte por tox (5%) y 4p (22%) libres de enfermedad a 3 años (12)

En el ICO hemos tratado 5 casos de adultos con recaída tras cirugía y RT, con un ILE de 29 meses. 4 con metástasis óseas y uno con recaída local y en meninge. Tratados primero con QT estándar, 3 con el régimen de Packer (CDDP+CCNU+VCR) y dos casos CDDP+CTX+VCR.

En todos se documento respuesta (2 completas y 3 parciales) y se les administró CBDCA+CTX+VP-16 en altas dosis. No hubo muertes tóxicas y tras un seguimiento medio de 18m (10-29). Tenemos 3 pacientes en RC y dos pacientes que ha fallecido por recaída cerebelosa (13).

En conclusión estos estudios preliminares sugieren que las HDQ pueden mejorar la supervivencia general y supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con enfermedad mínima residual (1-2).

Dada la presentación poco frecuente en el adulto de este tipo de tumor, los ensayos Fase III son imposibles y los estudios de Fase II deben hacerse en grupos cooperativos.

### **3. OBJETIVOS:**

#### **Primario:**

Confirmar la eficacia terapéutica de un esquema de quimioterapia (QT) estándar mediante la tasa de respuestas objetivas en 2 grupos de pacientes: Tumor residual post-cirugía (neo-adyuvancia) y tumor en progresión tras radioterapia (RTP).

#### **Secundarios:**

-Valorar la eficacia de la QT en altas dosis con soporte de CPH como consolidación de la respuesta en tumores recaídos (mediante la supervivencia libre de progresión y supervivencia general).

-Supervivencia libre de enfermedad (en el subgrupo de QT neo-adyuvante).

-Toxicidad de la QT estándar y en altas dosis.

- Homogeneizar pautas de actuación en un tumor poco frecuente.

### **4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

-Edad  $\geq$  18 años.

-IK  $\geq$  50.

-Histología de tumor neuroepitelial primitivo.

-Alguna de las siguientes situaciones:

-Tumor residual postquirúrgico.

-Localización extra-cerebelosa.

-Diseminación metastásica leptomenígea.

-Diseminación metastásica fuera del SNC.

-Recaída tras RTP.

### **5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

-Extirpación tumoral completa para la QT neo-adyuvante.

-QT de rescate previa para la enfermedad diseminada o recaída. (se permite QT adyuvante si ILE > 12 meses).

## **6. ESQUEMA DE TRATAMIENTO**

QT de inducción o neo-adyuvante: (CDDP 30mg/m<sup>2</sup> + VP-16 120 mg/m<sup>2</sup>) x 3 días.

## **7. PLAN DE ACTUACIÓN**

### **NEO-ADYUVANCIA:**

- 1º) Valoración de enfermedad residual tras cirugía mediante RNM de neuro-eje
- 2º) 3 ciclos de QT.
- 3º) Valoración de la respuesta mediante RNM.
- 4º) RTP 30 Gy en todo el neuro-eje + boost de 26 Gy sobre el lecho tumoral.
- 5º) 3 ciclos más de QT (A iniciar un mínimo de 4 semanas y un máximo de 10 semanas después de finalizar la RTP).

### **EN RECAÍDA O ENFERMEDAD METASTÁSICA FUERA DEL SNC:**

- 1º) Valoración de enfermedad residual (mediante RNM +/- GGO).
- 2º) 3 ciclos de QT.
- 3º) Valoración de la respuesta.
- 4º) Si respuesta 1-2 ciclos más junto con G-CSF para movilización y aféresis de stem-cell periféricas.
- 5º) QT en altas dosis (CBDCA AUC 5 + TT 200mg/m<sup>2</sup> + VP-16 300mg/m<sup>2</sup> x 4d.).

## **8. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA:**

- A) Para los pacientes con tumoración en SNC se emplearán los criterios de MacDonald.
- B) Para los pacientes con otras localizaciones metastásicas se empleará los criterios OMS.

## **9. EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD**

Se recogerá siguiendo los criterios NCI, CTC, versión 2.0.

## **10. EVALUACIONES PRE-ESTUDIO** (durante las 4 semanas previas al primer ciclo):

- Historia clínica y examen físico.
- Valoración de índice Karnofsky y Barthel.
- RNM de todo el neuroeje.
- Hemograma con recuento leucocitario.
- Bioquímica con Creatinina, iones y enzimas hepáticas.
- Rx tórax.
- E.C.G.
- Opcionales:
  - γGO, RNM, Rx y/o biopsia de médula ósea si sospecha de metástasis.
  - TAC abdominal si sospecha de metástasis.

## **11. EVALUACIONES DURANTE EL ESTUDIO**

- Hemograma y Creatinina durante 48 horas previas a cada ciclo de quimioterapia.
- RNM y pruebas para medir la respuesta después de 3 ciclos y previo al tratamiento con RTP.
- En los pacientes que van a recibir quimioterapia en altas dosis:

## **12.EVALUACIONES TRAS FINALIZAR EL TRATAMIENTO**

- RNM y pruebas necesarias para la valoración de la respuesta cada 6 meses durante 5 años.

## **13. REGISTRO DE PACIENTES Y MONITORIZACIÓN DE LOS DATOS**

- Correrá a cargo del Institut Català d'Oncologia (Dr. J. Miguel Gil).
- Mediante e-mail ([mgilgil@sub.scs.es](mailto:mgilgil@sub.scs.es)) o FAX (93-2607741).

#### 14. BIBLIOGRAFIA:

- 1) Brandes AA, Palmisano V y Monfardini S. Medulloblastoma in adults: clinical characteristics and treatment. *Cancer Treatment Reviews* 1999; 25: 3-12.
- 2) Reddy A, Roger J et Packer J. Pediatric central nervous system tumors. *Current Opinion in Oncology* 1998; 10: 186-193.
- 3) Cohen B, Packer RJ. Chemotherapy for medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors. *J Neuro-Oncology* 1996; 29: 55-68.
- 4) Walker R, Allen J. Cisplatin in the treatment of recurrent childhood primary brain tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 62-66.
- 5) Allen J, Walker R, Luks E, et al. Carboplatin in recurrent childhood brain tumors. *J Clin Oncol* 1987; 5: 459-463.
- 6) Kovnar E, Ke llie S Horowitz M. Preirradiation cisplatin and etoposido in the treatment of high-risk medulloblastomas and other malignant embryonal tumors of the central nervous system: a phase II study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 330-336.
- 7) Ashley DM, Meier L, Kerby T, et al. Response of recurrent medulloblastoma to low-dose oral Etoposide. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1922-1927.
- 8) Packer R, Siegel K, Sutton L, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with poor-risk Medulloblastoma: A Preliminary report. *Annals of Neurology* 1988; 24: 503-508.
- 9) Packer R, Sutton L, Elterman R, et al. Outcom for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994; 81: 690-698.
- 10) Dunkel I, Boyet JM, Yates A, et al. High dose carboplatin, thiotepa and etoposido with autologous stem-cell rescue for patiets with recurrent medulloblastoma. *J Clin Oncol* 1997, 15: 1814-1823.
- 11) Mason W, Gravas A, Halpern S. Intensive chemotherapy and bone marrow rescue for young children with newly diagnosed malignant brain tumors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 210-221
- 12) Graham M, Herndon J, Casey Jr, et al. High dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent and high-risk pediatric brain tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1814-1823.
- 13) Gil M, Montes A, Zurita Z, et al. High Dose Chemotherapy with autologous stem-cell rescue for adult patients with recurrent medulloblastoma. *Pro ASCO* 2000, abs 638.





Nº DE REGISTRO: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
cod hospi/ nºpaciente

**RADIOTERAPIA:** 1.SI  
2.NO **DOSIS:** -LECHO TUMORAL: \_\_\_\_\_ Gy  
-NEUROEJE: \_\_\_\_\_ Gy

**FECHA INICIO:** \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_ **FECHA DE FIN RXT:** \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_

**RESPUESTA A LA RTP:** 1. No medible **KARNOKSKY post RTP:** \_\_\_\_\_  
2. Progresión.  
3. Estabilización  
4. Parcial  
5. Completa

---

**QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE:** 1. SI: **ESQUEMA CDDP-VP16:** 1. SI  
2. No 2. No  
**Nº DE CICLOS:** \_\_\_\_ **FECHA DEL CICLO 1:** \_\_\_\_\_ **FECHA DEL ÚLTIMO:** \_\_\_\_\_

**REDUCCIÓN DE DOSIS:** 1. SI CAUSA: \_\_\_\_\_ % DE REDUCCIÓN: \_\_\_\_\_  
2.NO

**TOXICIDADES GIII-IV:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**OTRO ESQUEMA:**

FÁRMACOS:	VIA	DOSIS	DÍAS:	INTERVALO	Nº CICLOS
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

---

**TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA/PROGRESIÓN**

**RECAÍDA/PROGRESIÓN:** 1.SI FECHA DE 1ª PROGRESIÓN: \_\_\_\_ - \_\_\_\_ - \_\_\_\_  
2.NO

**LUGAR:** 1. LECHO TUMORAL **CIRUGIA DE RESCATE:** 1.SI  
2. MENINGEA o ESPINAL 2.NO  
3. ÓSEA  
4. OTRO: \_\_\_\_\_  
5. VARIOS: \_\_\_\_ + \_\_\_\_ + \_\_\_\_  
(Marcar todos los lugares con enfermedad)

**KARNOFSKY (recaída):** \_\_\_\_\_

---

**QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL:** 1. SI **ESQUEMA CDDP-VP16:** 1. SI  
2. No 2. No  
**Nº DE CICLOS:** \_\_\_\_ **FECHA DEL CICLO 1:** \_\_\_\_\_ **FECHA DEL ÚLTIMO:** \_\_\_\_\_

**REDUCCIÓN DE DOSIS:** 1. SI CAUSA: \_\_\_\_\_ % DE REDUCCIÓN: \_\_\_\_\_  
2.NO

**TOXICIDADES GIII-IV:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nº DE REGISTRO: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**OTRO ESQUEMA:**

FÁRMACOS:	VIA	DOSIS	DÍAS:	INTERVALO	Nº CICLOS
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

FECHA INICO QXT: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_

FECHA ÚLTIMA QXT: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_

- MEJOR RESPUESTA:**
1. COMPLETA
  2. PARCIAL
  3. ESTABLE
  4. PROGRESIÓN
  5. NO VALORABLE

**KARNOKSKY postQT:** \_\_\_\_\_

**QUIMIOTERAPIA EN ALTAS DOSIS:** 1. SI  
2. NO

- MOTIVO:**
1. Consolidación tras RC a QXT
  2. Consolidación de RP a QXT
  1. Consolidación de EE a QXT
  2. Por Progresión a QXT
  5. Como 1ª línea en recaída
  6. Complementaria a Cirugía
  7. Complementaria a RXT

FECHA 1<sup>er</sup> CICLO: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_

ÚLTIMO CICLO: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_

FÁRMACOS:	VIA	DOSIS (mg/m <sup>2</sup> /d)	DÍAS:	INTERVALO (días)	Nº CICLOS
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

**TOXICIDADES GIII-IV:** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**2ª RADIOTERAPIA:** 1. SI                      **LUGAR:** \_\_\_\_\_                      **DOSIS:** \_\_\_ Gy  
 2. NO    \_\_\_\_\_                      **DOSIS:** \_\_\_ Gy

FECHA INICIO: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_

FECHA FIN RXT: \_\_\_ - \_\_\_ - \_\_\_

