



SIOPE
ATRTO1



SIOPE ATRTO1 Update

HIT-Tagung 01.04.2022

Professor Dr. Dr. M. Frühwald

UNIA
Universität Augsburg
Medizinische Fakultät

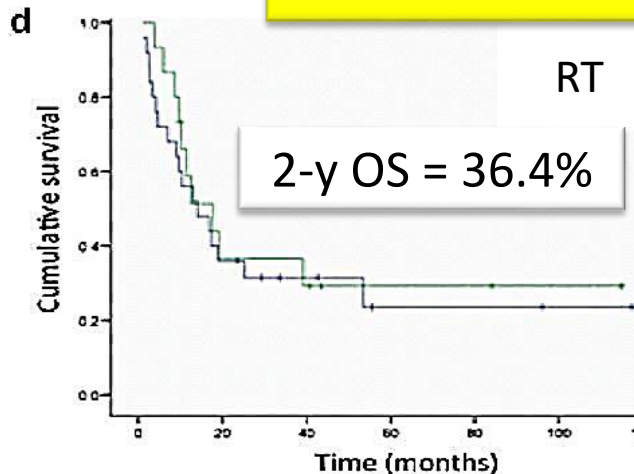
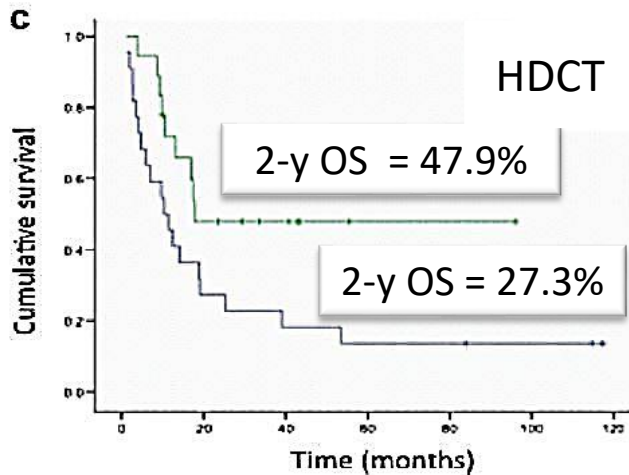
UNIVERSITÄTSKLINIKUM
AUGSBURG

Eine unbeantwortete klinische Frage: Ist die HDCT der Radiotherapie unterlegen?

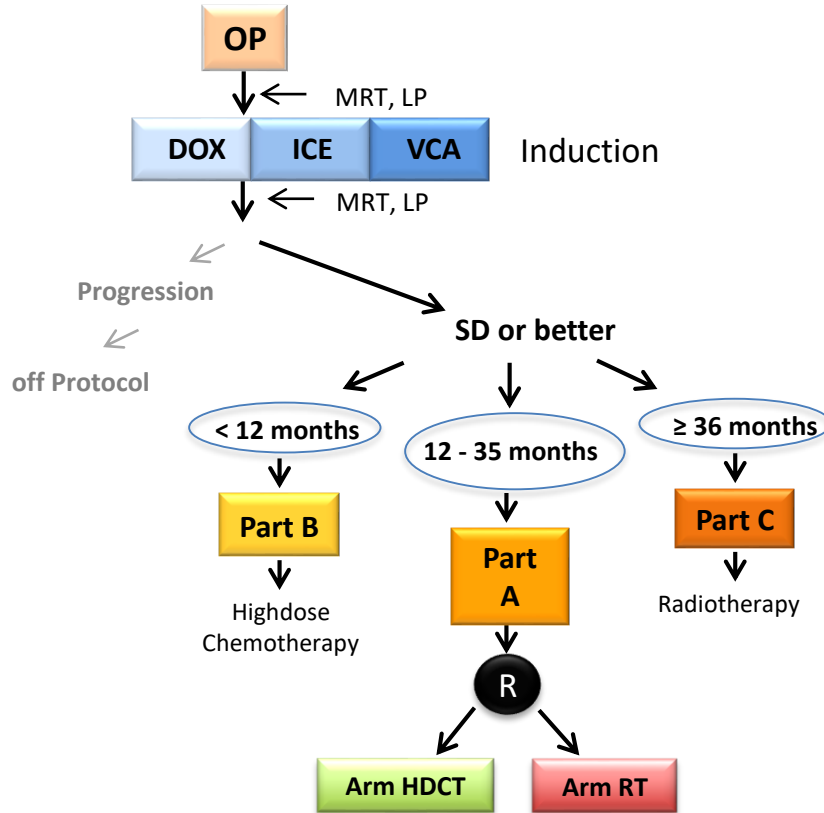
Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumours:
The Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium
experience

L. Lafay-Cousin ^{a,*}, C. Hawkins ^b, A.S. Carret ^c, D. Johnston ^d, S. Zelcer ^e, B. Wilson ^f,
N. Jadoo ^g, K. Scheinemann ^h, D. Eisenstat ⁱ, C. Fryer ^j, A. Fleming ^j, C. Mpofu ^k,
V. Larouche ^l, D. Strother ^a, E. Bouffet ^m, A. Huang ^m

n=50 Patienten
6/12 Überlebende
ohne Radiotherapie



SIOPE ATRT01 – Umbrella Struktur



Inklusionskriterien:

- 0 - 18 Jahre
- Diagnose ATRT n. WHO-Kriterien
- Einwilligung
- ...

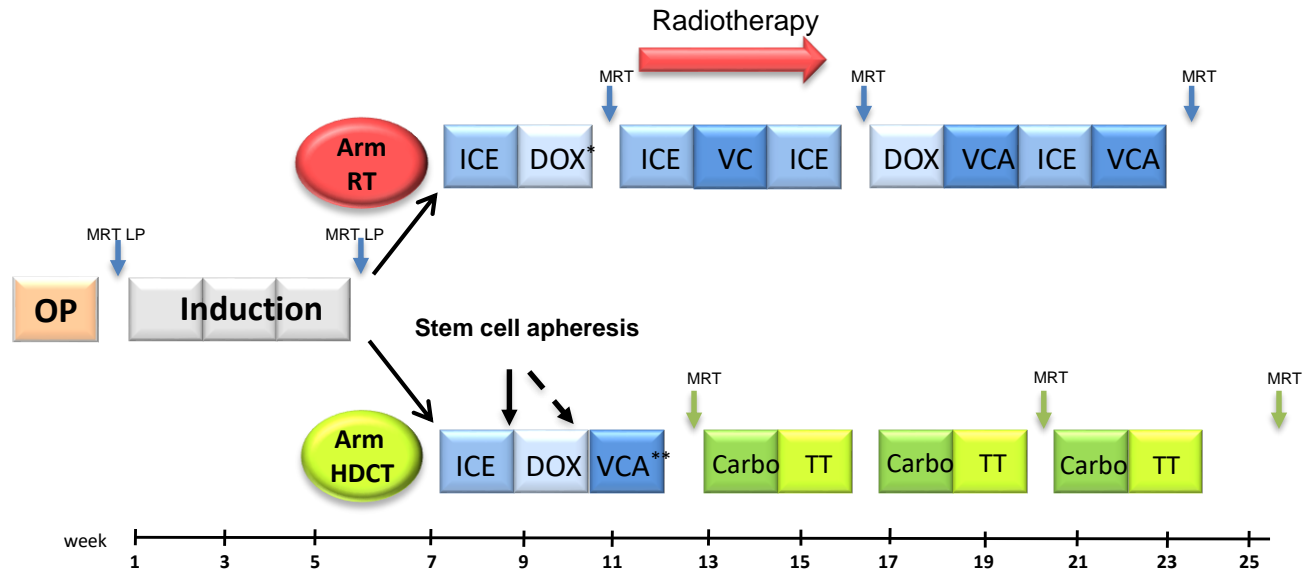
Endpunkte :

- OS, 2-Jahres follow-up (alle Teile)
- Nicht-Unterlegenheit HDCT vs. RT (Part A only)
- Ansprechen auf Induktionstherapie

Part A: Randomisierte Studie (12-35 Monate)

Secondary endpoints :

- Nicht-Unterlegenheit HDCT vs RT
- Ansprechen auf Induktionstherapie
- Vergleich des neurocog. Outcome
- Identifikation von Risikofaktoren
- QoL / Entwicklung?
- EFS und OS bei 5-Jahres follow-up
- Häufigkeit und Schwere von AEs



Schüller & Frühwald

- “Identifying differences between **primary and relapse sample pairs** - A comparative analysis using histology, gene expression, DNA sequencing and methylation”
- “Identifying differences between **SMARCA4 and SMARCB1 sample pairs** a comparative analysis using histology, gene expression, DNA sequencing and methylation”

Bourdeaut et al.

- “**Single cell** analysis of tumour and stroma cells on primary and relapsing tumours”
- “**Deep sequencing** of SMARCB1 locus to assess the contribution of mosaic germline mutations to cancer predisposition in the patients and their parents”
- “Evaluation of the diagnostic and prognostic significance of sequential **ctDNA whole exome** analysis on plasma and CSF; characterization of tumour cells circulating in the CSF”
- “**(Phospho)proteomic characterization** of AT/RT”

Frühwald & Siebert

„Phenotypic / genotypic characterization of children affected by **Rhabdoid Tumour Disposition Syndromes I and II**“

Kerl et al.

- “Detection of tumour heterogeneity of primary and relapsed ATRT - Characterising inter- and intratumoural cell heterogeneity in tumour and tumour microenvironment of primary and relapsed ATRT to detect prognostic biomarkers using **scRNA and multiplex IHC**”

Kool & Johann

- “ATRT **proteomics and phosphoproteomics** - a characterisation of pathway activation in the ATRT proteome”

Dan Williamson et al.

- “Analysis of the effect of intra-tumoural epigenetic heterogeneity on the transcriptome and its relationship to ATRT disease course using simultaneous **single cell bisulfite and transcriptome sequencing (scBS+T)**”
- “Analysis of the ATRT **surfaceome** using discovery proteomics (unlabelled SWATH) and cyTOF as a means to identify and validate dual-CAR-T and other targets for immune therapy”

Hasselblatt et al.

„**Functional role** and clinical relevance of **mutated SMARCB1/ INI1** protein in atypical teratoid/rhabdoid tumours (AT/RT)“

Status Rekrutierung / Initiierung

Initiierte Zentren: n = 14

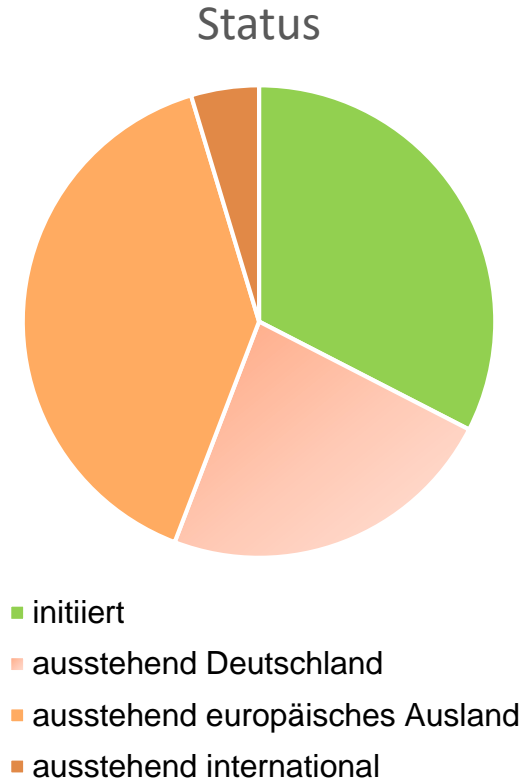
Rekrutierte Patienten n = 5

Initiierung ausstehend:

Deutschland n = 10 Zentren

Europa n = 17 Länder

Sonstige n = 2 Länder

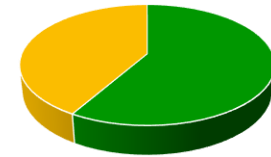


Aktueller Status Deutschland



* TU initiiert
LMU noch nicht initiiert

Status D



■ initiiert ■ noch nicht initiiert

initiiert
noch nicht initiiert

Aktueller Status International

	Zentren
Belgien	5
Dänemark	3
Deutschland	24
Finnland	5
Frankreich	12
Griechenland	?
Hong Kong	1
Irland	1
Israel	?
Italien	7
Niederlande	1
Norwegen	4
Portugal	?
Schweden	6
Schweiz	9
Spanien	7
Tschechien	2
UK	18
Ungarn	3



Hong Kong

Israel

initiiert
kurz vor Initiierung
in Verhandlungen
noch keine Verhandlungen
Teilnahme abgesagt

Fallstricke im Studienablauf



Papier - CRF Dokumentation

- Genaue und möglichst zeitnahe Dokumentation für Studienablauf unerlässlich
- Einheiten der Laborwerte beachten
- Leserliche Dokumentation

Zeitliche Abläufe

- Zeitpunkt und Voraussetzungen für Randomisierung
- Planung diagnostischer Schritte (Bildgebung, LP etc.)

What's next?



Kick-Off Meetings in Planung:

- Griechenland
- Frankreich

Initiierungen geplant

- Niederlande
- Schweiz
- D: Tübingen, LMU, Heidelberg

Patienten-Rekrutierung ongoing in D

Assoziierte Projekte



- Familien mit Rhabdoid-Tumor-Dispositionen-Syndromen (RTPS ½)
Entwicklung eines klinischen und humangenetischen Versorgungskonzeptes
- Langzeit-Überlebende nach Rhabdoiden Tumoren
- Rezidierte und therapie-refraktäre ATRT – Meta-Analyse (COG, EU-RHAB, DFCI, LA)
- Low-Stage extrakranielle Rhabdoidtumoren – Eine internationale
Metaanalyse (EpSSG, RTSG, EU-RHAB, COG)

Publikationen ab 2020



- (1) Clinical and genetic risk factors define two risk groups of extracranial malignant rhabdoid tumours (eMRT/RTK)
Nemes et al., Eur J Cancer 2020
- (2) Spinal cord atypical teratoid/rhabdoid tumors in children: Clinical, genetic and outcome characteristics in a representative European cohort
Benesch et al., PBC 2020
- (3) Age and DNA methylation subgroup as potential independent risk factors for treatment stratification in children with atypical teratoid/rhabdoid tumors
MC Frühwald et al. Neuro Oncol. 2020
- (4) Tyrosinase immunohistochemistry can be employed for the diagnosis of atypical teratoid/rhabdoid tumours of the tyrosinase subgroup (ATRT-TYR)
Hasselblatt et al., Neuropathol Appl Neurobiol. 2020
- (5) Current recommendations for clinical surveillance and genetic testing in rhabdoid tumor predisposition: a report from the SIOPE Host Genome Working Group
MC Frühwald et al. Famil Cancer 2021
- (6) Clinical evidence for a biological effect of epigenetically active decitabine in relapsed or progressive rhabdoid tumors
Steinbügl et al.; PBC 2021
- (7) Current and Emerging Therapeutic Approaches for Extracranial Malignant Rhabdoid Tumors
Nemes et al., Cancer Manag Res. 2022



GESELLSCHAFT FÜR
PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE
UND HÄMATOLOGIE



Deutsche
**Kinder
krebs
Stiftung**



Team **EU-RHAB**

Sabine Breitmoser
Miriam Gruhle
Karolina Nemes
Petra Neumayer
Mona Steinbügl
Thomas Traunwieser

SIOPE-Brain Tumour Group

Franck Bourdeaut (Paris)
Steven Lewis (Bristol)
Karsten Nysom (Kopenhagen)

Partners

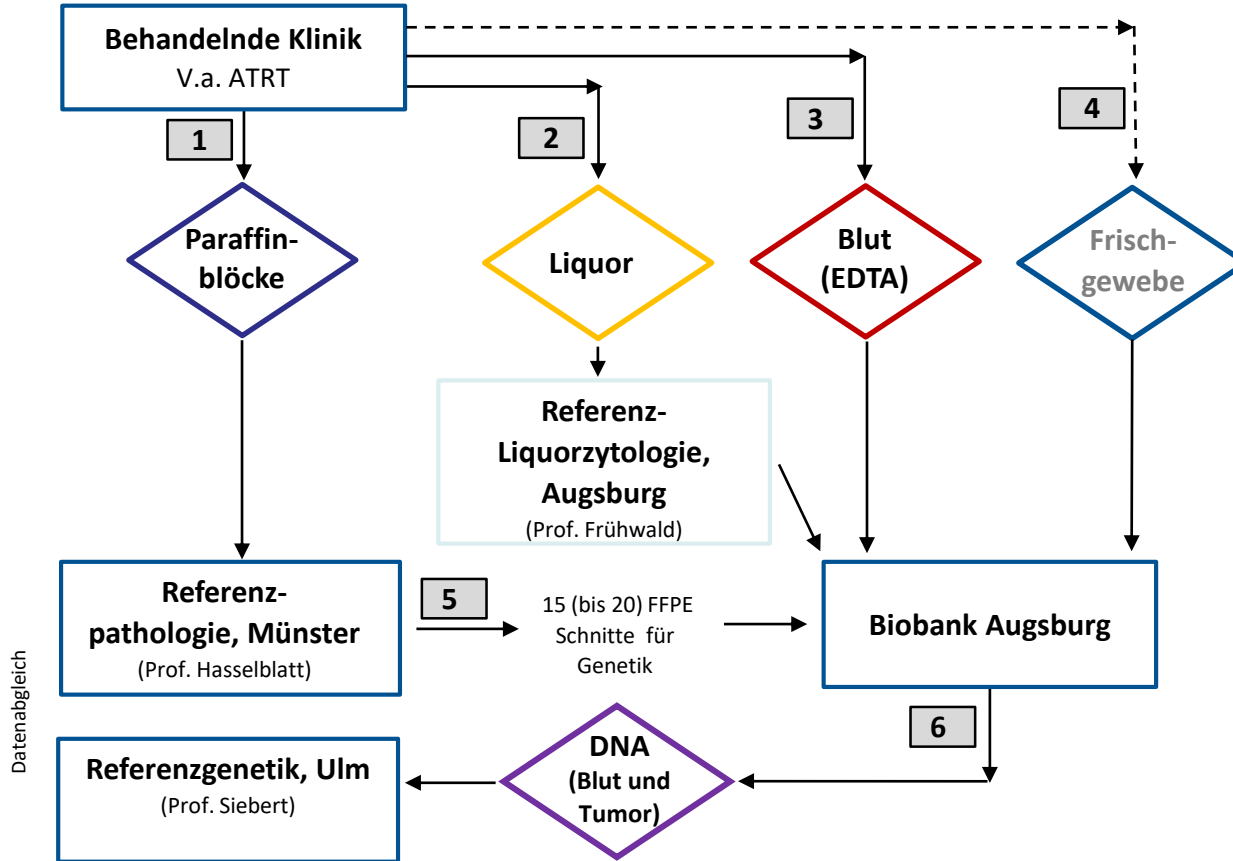
M. Kool, S. Pfister
S. Bens, R. Siebert
M. Hasselblatt, K. Kerl,
J. Gerss
B. Timmermann
S. Chi
J.A. Biegel
L. Lafay-Cousin
Y. Kuwahara

DKFZ, Heidelberg
Ulm

Münster
Essen
Boston, USA
Los Angeles, USA
Calgary, CAN
Kyoto, Japan



Materialfluss



Bildgebung

When?		Why?	Central Neuro-radiology Review?
Week 1.	Preoperative	Staging; Diagnosis	Mandatory
48 (-72) h	Postoperative	Extent of tumour resection; Volume of residual tumour; lesions to CNS	Mandatory
Week 5.-7.	After 3 rd course	Efficiency of induction; Response to chemotherapy	Mandatory
Week 11.-15.	Pre-consolidation	Response to chemotherapy	Mandatory
ARM RT:	6 weeks after RT	Response to radiotherapy and acute side effects	Mandatory
ARM HDCT:	before 3 rd course of HDCT	Response to HDCT and acute side effects	Recommended
6 weeks after end of treatment		Efficiency of consolidation and side effects	Mandatory
1. year	ARM RT: every 3 months	Response	Recommended
	ARM HDCT: every 2 months	Response	Recommended
2. year	Both ARMS: every 6 months	Response	Recommended

Table 8.3: *Neuroradiology Before / During Treatment According to SIOPE ATRTO1.*

Liquordiagnostik

When?		Why?	Review?
14 days post surgery	Postoperative (via lumbar route)	Staging; assessment of the metastatic status of the disease	Mandatory
Week 1-6(-10)	Induction	Analysis of CSF-levels of MTX Cytology at d1 of each course	Mandatory
Week 7-10	After 3 rd course	Efficiency of induction	Mandatory
Pre-Consolidation			
ARM RT:	Prior to Radiotherapy	Determination of appropriate RT plan	Mandatory
ARM HDCT:	before every course of HDCT	Cytology	Mandatory

Studiendokumentation

- Datenerhebung mittels papier-basierten CRF
- Checkliste: Überblick über Zeitpunkte bzgl. Dokumentation und Diagnostik
- Zusenden der Formulare im Vorhinein per Fax
- Anschließend Zusenden der Originale per Post
- Alle Eintragungen gemäß GCP
- Zusätzliche CRF-Sets können per Mail nachbestellt werden
(eurhab@uk-augsburg.de)

Registrierung und Randomisierung

- Registrierung per Fax (=> Augsburg)
- Pat.-ID wird per Fax an Klinik geschickt → Klinik bestätigt Erhalt per Fax
- Therapie-Dokumentation sollte vor der Randomisierung vorliegen, sodass ein adäquater Studienarm empfohlen werden kann
- Für die Randomisierung bitte Faxanforderung an den Sponsor schicken (=> Essen)
- Randomisierungsergebnis wird per Fax zurückgeschickt
- Erhalt sowie Einverständnis bitte per Fax bestätigen