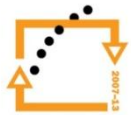




EVROPSKÁ UNIE



Základy klinické onkologie

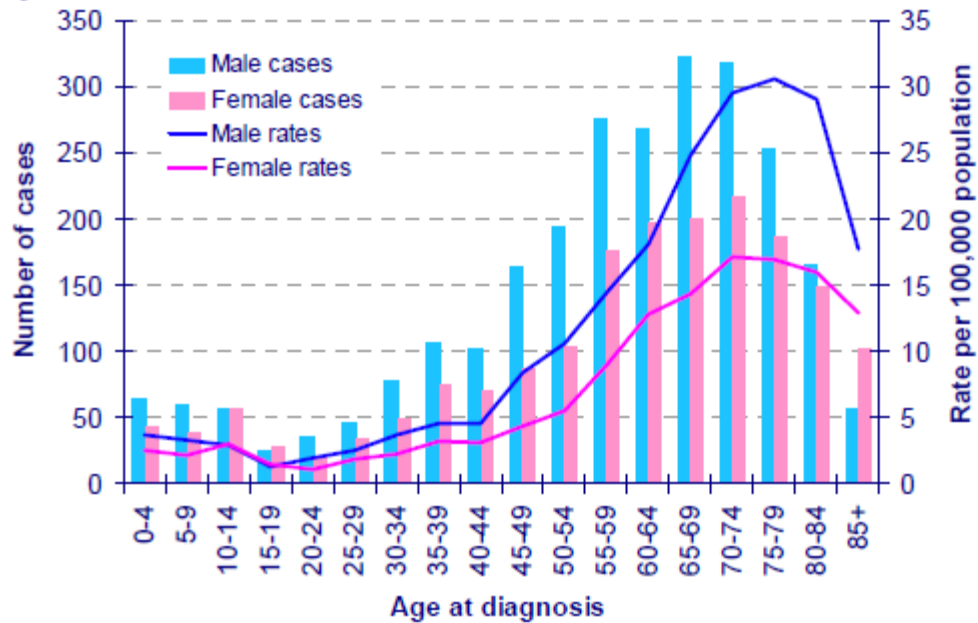
07 – Nádory CNS

Zitterbart K., Pavelka, Z.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

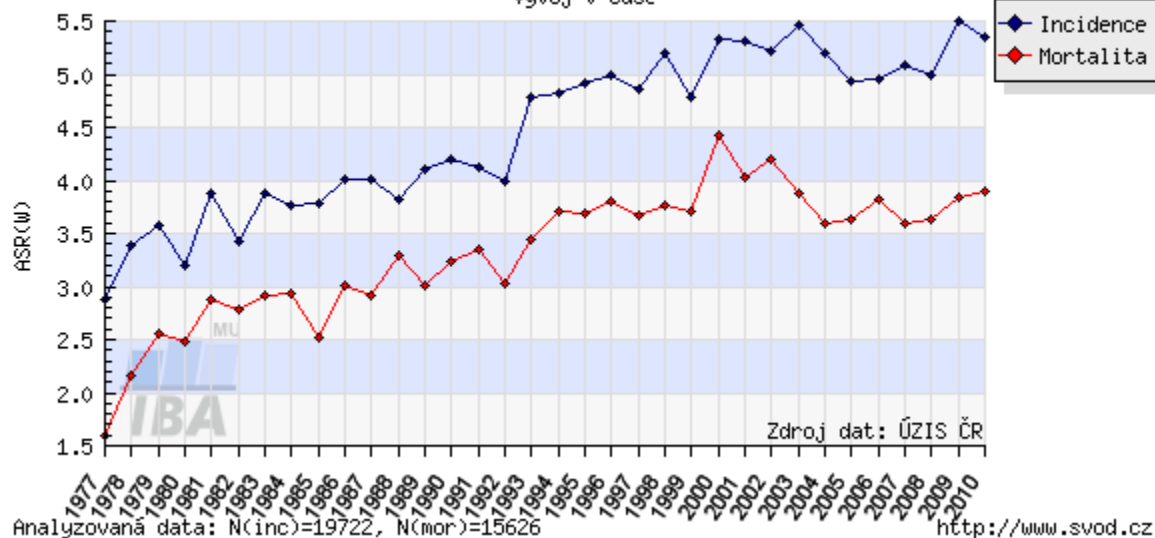
Primární nádory CNS

Figure 1.1: Numbers of new cases and age specific incidence rates, by sex, brain and other CNS tumours, UK 2004



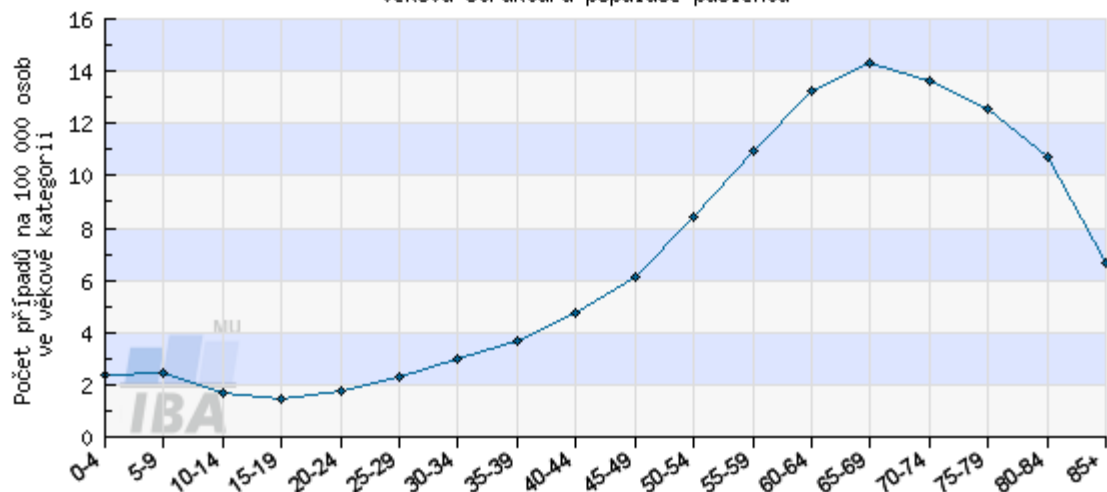
C71 - ZN nozku

Vývoj v čase



C71 - ZN nozku - Incidence

věková struktura populace pacientů



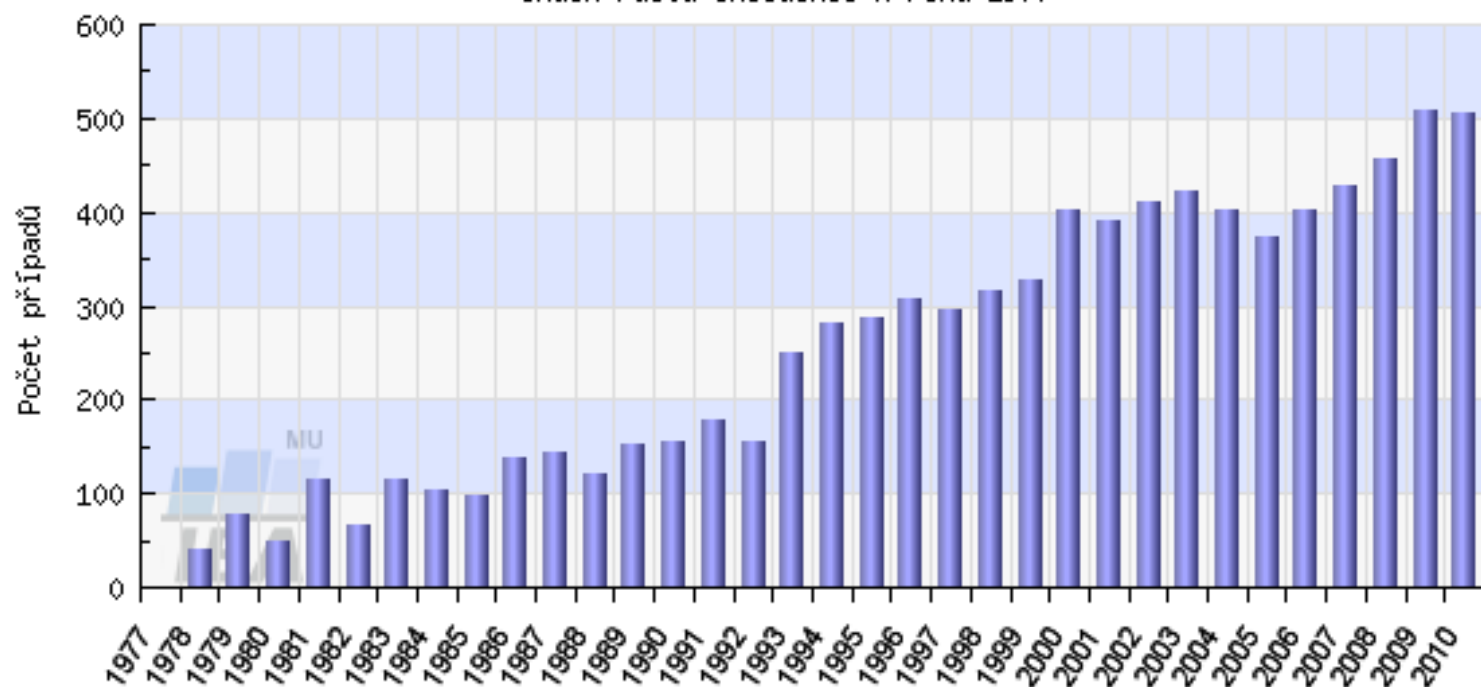
Analýzovaná data: N=19722

<http://www.svod.cz>

Zdroj dat: ÚZIS ČR

C71 - ZN nozku

index růstu incidence k roku 1977

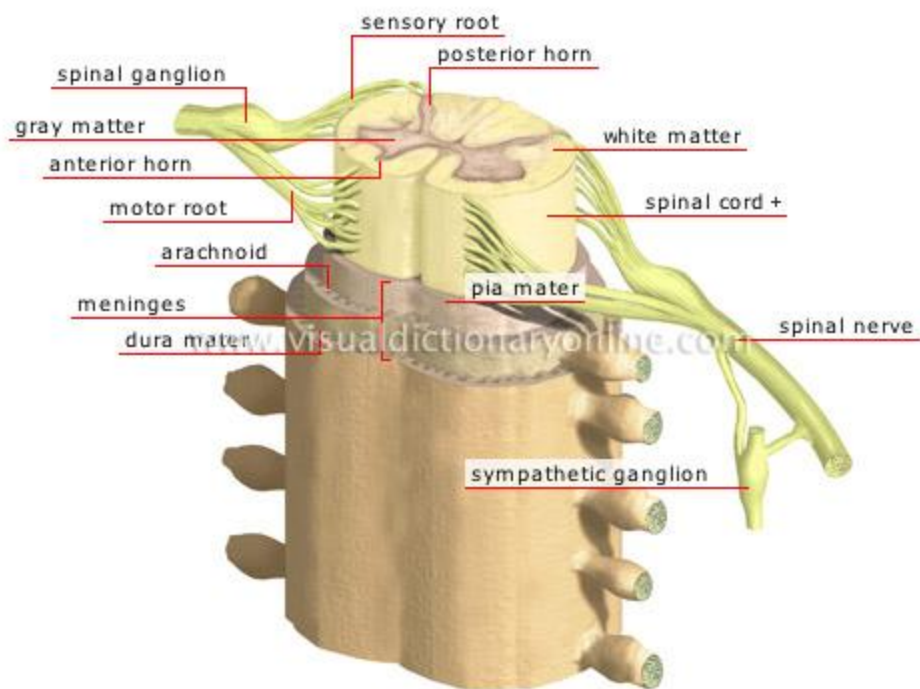
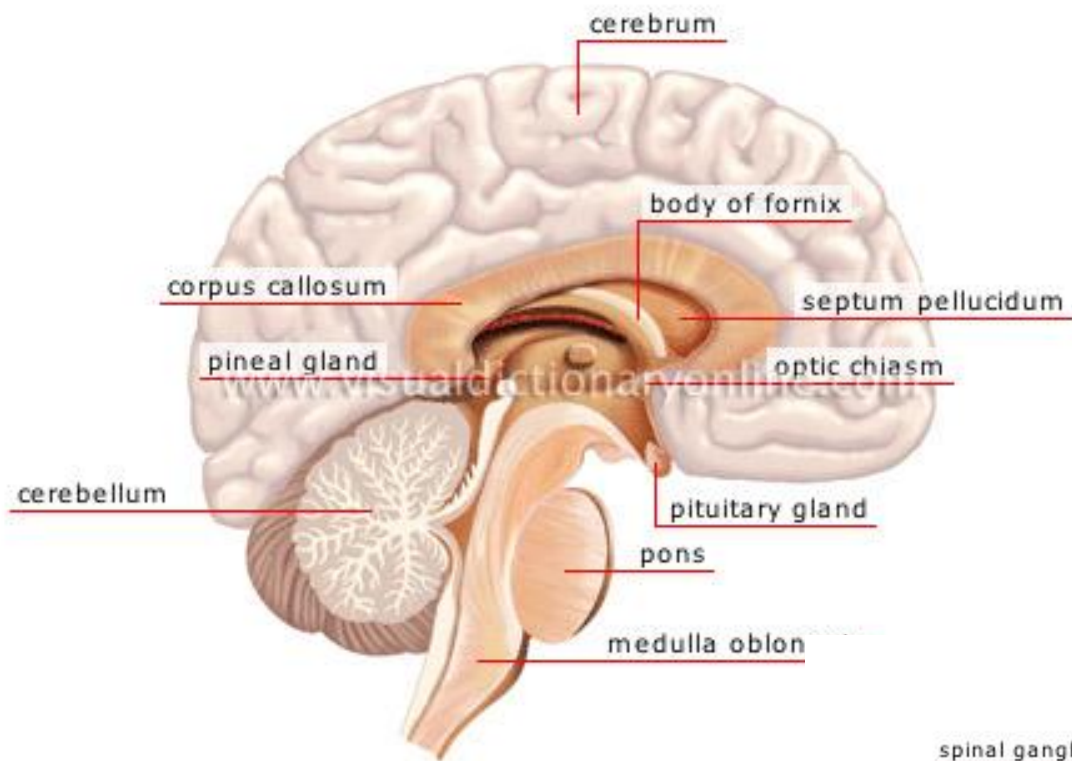


Analyzovaná data: N=19722

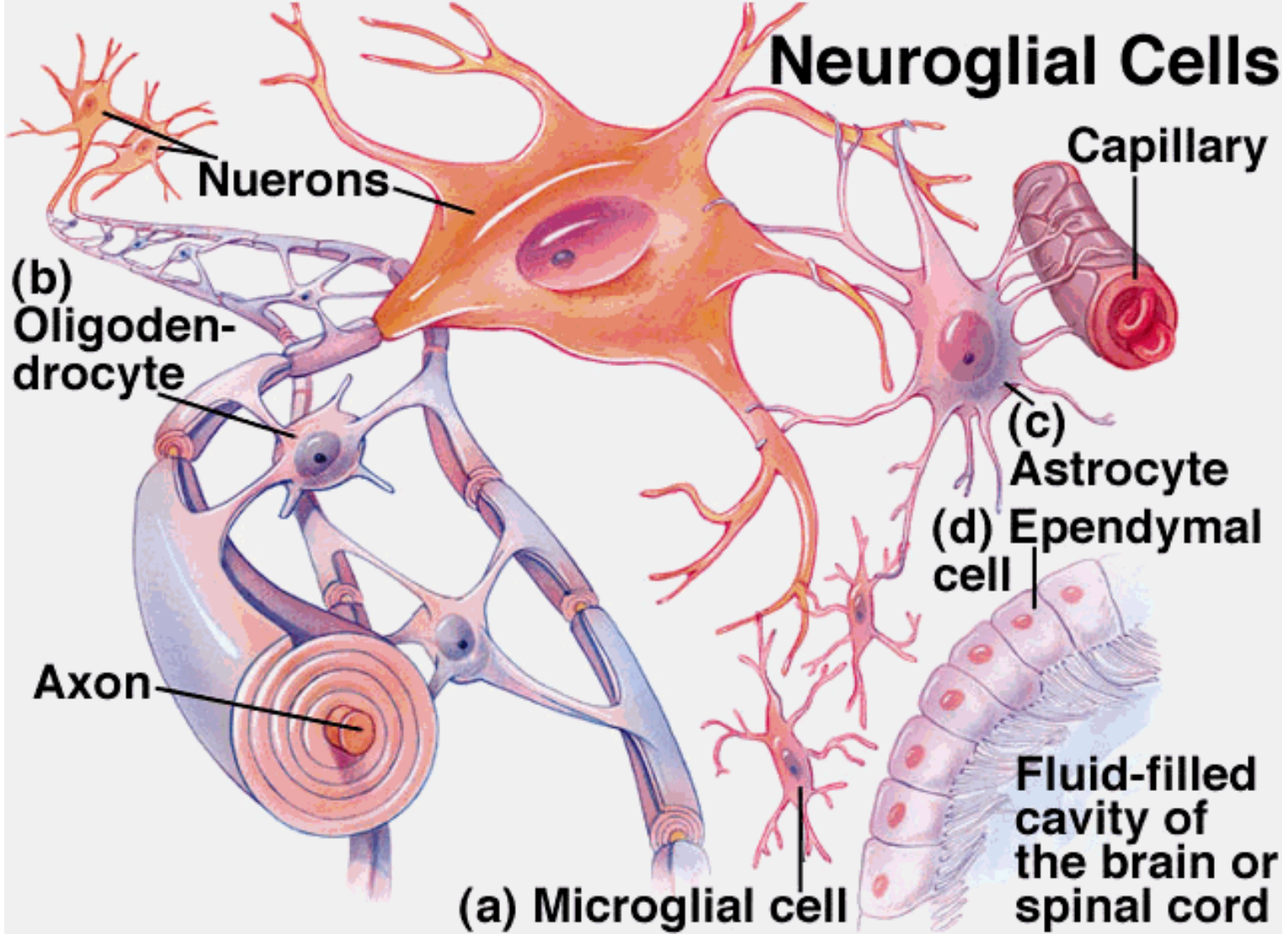
<http://www.svod.cz>

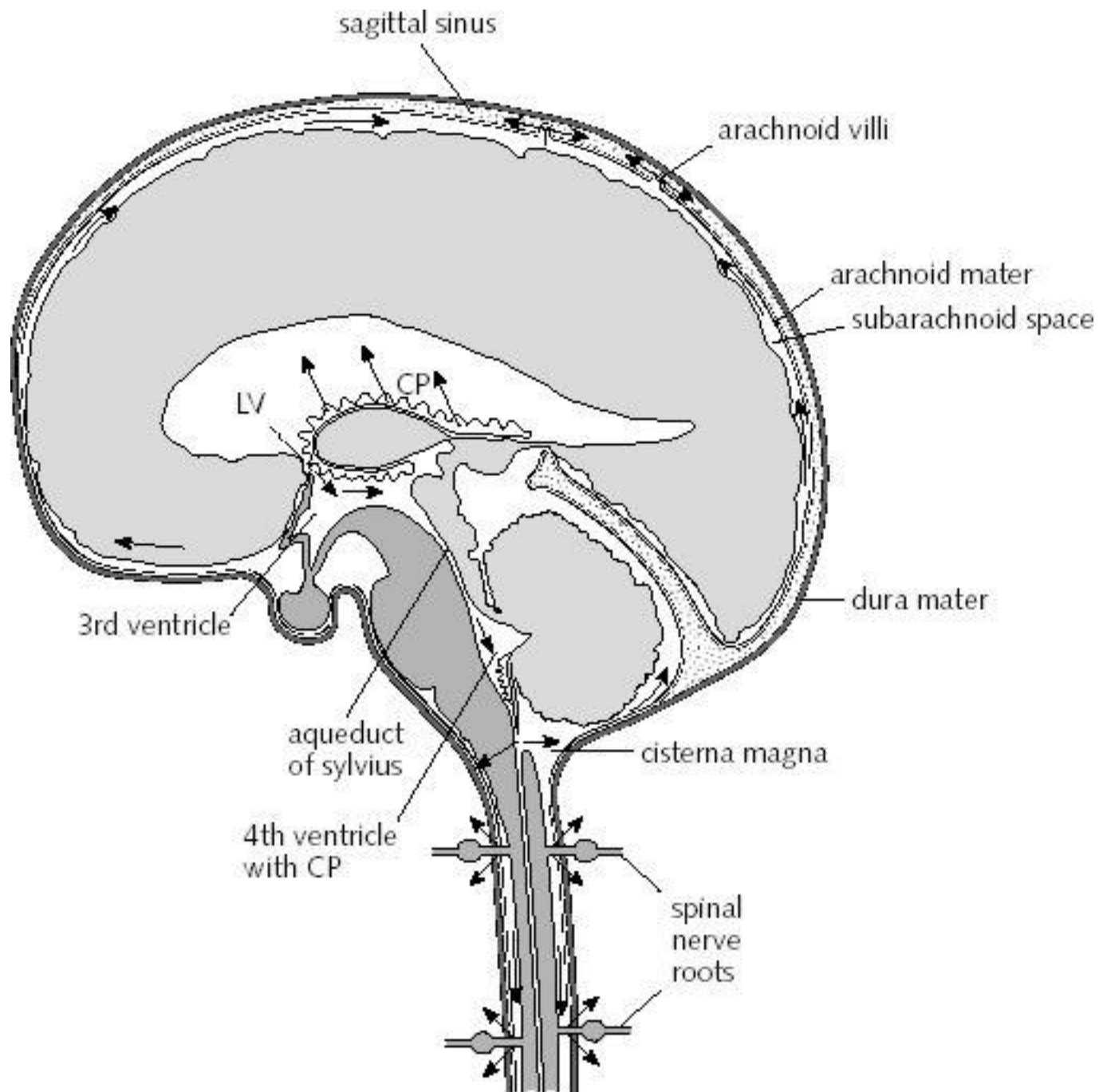
Zdroj dat: ÚZIS

- primární maligní mozkové nádory tvoří **2 % všech nádorů dospělých, asi 20 % všech nádorů dětí**
- avšak poměrně vyšší morbidita a mortalita
- WHO klasifikace: skupiny na základě tkáňového původu
- v diagnostice hraje nyní rozhodující roli strukturální vyšetření CNS : CT mozku a magnetická rezonance mozku
- léčba se odvíjí od histologické diagnózy
- zásadní vliv má u většiny nádorů (výjimkou germinální nádory CNS či lymfomy CNS) **chirurgická resekce**
- adjuvantní (po-operační) **radioterapie a chemoterapie** zlepšuje přežití u pacientů s maligními (high-grade = gr. 3, 4) nádory
- současný rozvoj systémové terapie (chemoterapie a biologická léčba) ukazuje nové možnosti pro pacienty s recidivou nádoru



Neuroglial Cells





Tab. 1 – Klasifikace nádorů CNS (zpracováno podle WHO)

Neuroepiteliální nádory CNS

- I. Astrocytické nádory (gradus I-IV)
 1. Pilocytický astrocytom (WHO gradus I)
 2. Astrocytom (WHO gradus II)
varianty: protoplazmatický, gemistocytický, fibrilární, smíšený
 3. Anaplastický astrocytom (WHO gradus III)
 4. Multiformní glioblastom (glioblastoma multiforme) (WHO gradus IV)
varianty: obrovskobuněčný glioblastom, gliosarkom
 5. Gliomatosis cerebri (WHO grade IV)
 6. Subependymální velkobuněčný (giant cell) astrocytom
 7. Pleomorfní xantoastrocytom (WHO gradus I)
- II. Oligodendroglální nádory
 1. Oligodendrogliom (WHO gradus II)
 2. Anaplastický oligodendrogliom (WHO gradus III)
- III. Ependymální nádory
 1. Ependymom (WHO gradus II)
 2. Anaplastický ependymom (WHO gradus III)
 3. Subependymom (WHO gradus I)
- IV. Smíšené gliomy
 1. Smíšený oligoastrocytom (WHO gradus II)
 2. Anaplastický oligoastrocytom (WHO gradus III)
 3. Další (např. ependymo-astrocytom)
- V. Nádory plexus choroideus
 1. Papilom choroidálního plexu
 2. Karcinom choroidálního plexu
- VI. Neuronální a smíšené neuronální-gliální nádory
 1. Gangliocytom
 2. Dysplastický gangliocytom mozečku (Lhermitte-Duclos)
 3. Gangliogliom
 4. Anaplastický gangliogliom
 5. Desmoplastický infantilní gangliogliom
 6. Centrální neurocytom
 7. Dysembryoplastický neuroepiteliální nádor
 8. Estezioneuroblastom
- VII. Nádory corpus pineale
 1. Pinealocytom
 2. Pinealoblastom (histogeneticky řazen k embryonálním nádorům CNS, gradus IV)

VIII. Embryonální nádory CNS

1. Primitivní neuroektodermální nádory (PNET)
 - A. Meduloblastom („infratentoriální PNET“)
varianty: meduloblastom klasický, melanocytický a desmoplastický (se subtypem meduloblastom s extrémní nodulární predominancí, „mozečkový neuroblastom“), medulomyoblastom
 - B. Supratentoriální primitivní neuroektodermální nádor (sPNET)
2. Meduloepiteliom
3. Ependymoblastom
4. Atypický teratoid/rabdoidní nádor

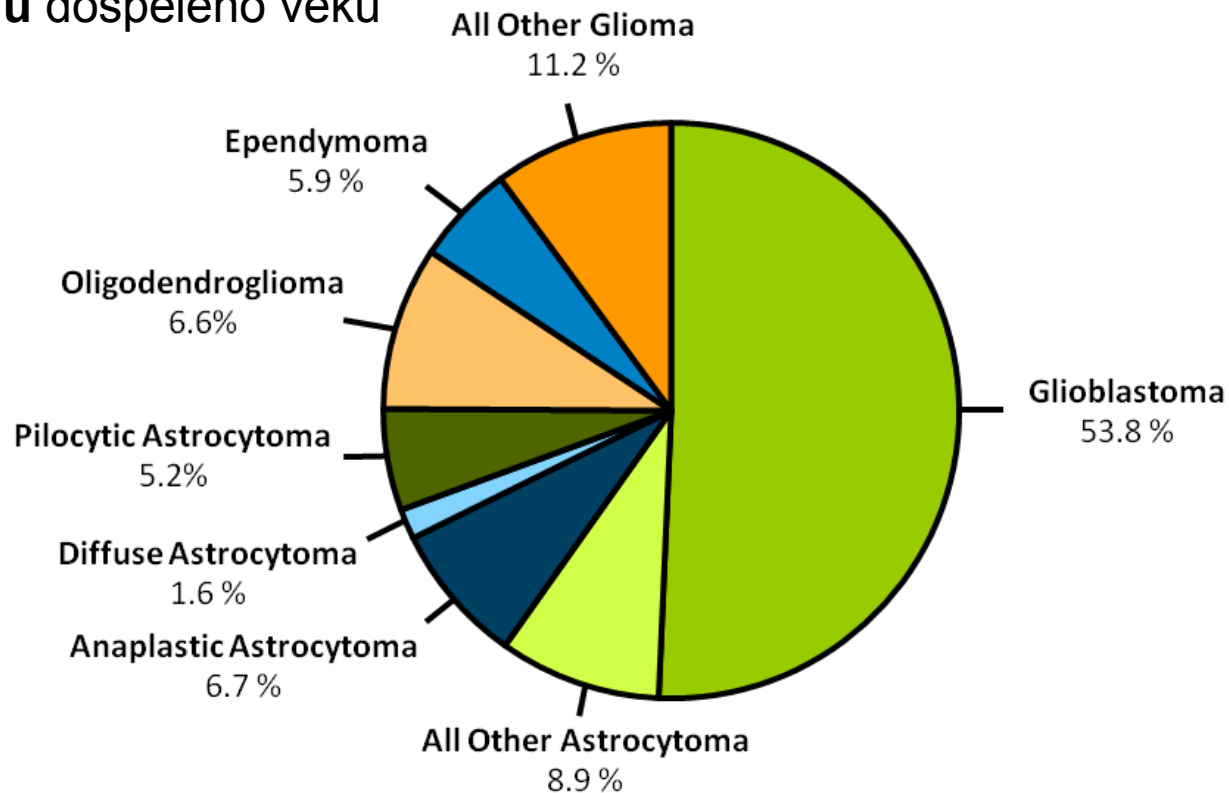
Další nádory CNS

- I. Nádory selly
 1. Adenom hypofýzy
 2. Karcinom hypofýzy
 3. Kraniofaryngiom
- II. Nádory hematopoetické, především primární maligní lymfomy CNS
- III. Germinální nádory CNS
- IV. Nádory mening
 1. Meningeom
 2. Atypický meningeom
 3. Anaplastický meningeom
 4. Mezenchymální nádory mening (benigní, maligní)
 5. Primární melanocytické léze
 - A. Melanóza
 - B. Maligní melanom
- V. Nádory hlavových a míšních nervů
 1. Schwannom (neurinom, neurilemóm)
 2. Neurofibrom (solitární, plexiformní)
 3. Maligní schwannom (malignant peripheral nerve sheath tumor)
- VI. Nádory lokálně invazivně se šířící do CNS
 1. Paragangliom (chemodektom)
 2. Chordom
 3. Chondrom
 4. Chondrosarkom
 5. Karcinomy
- VII. Metastatické nádory

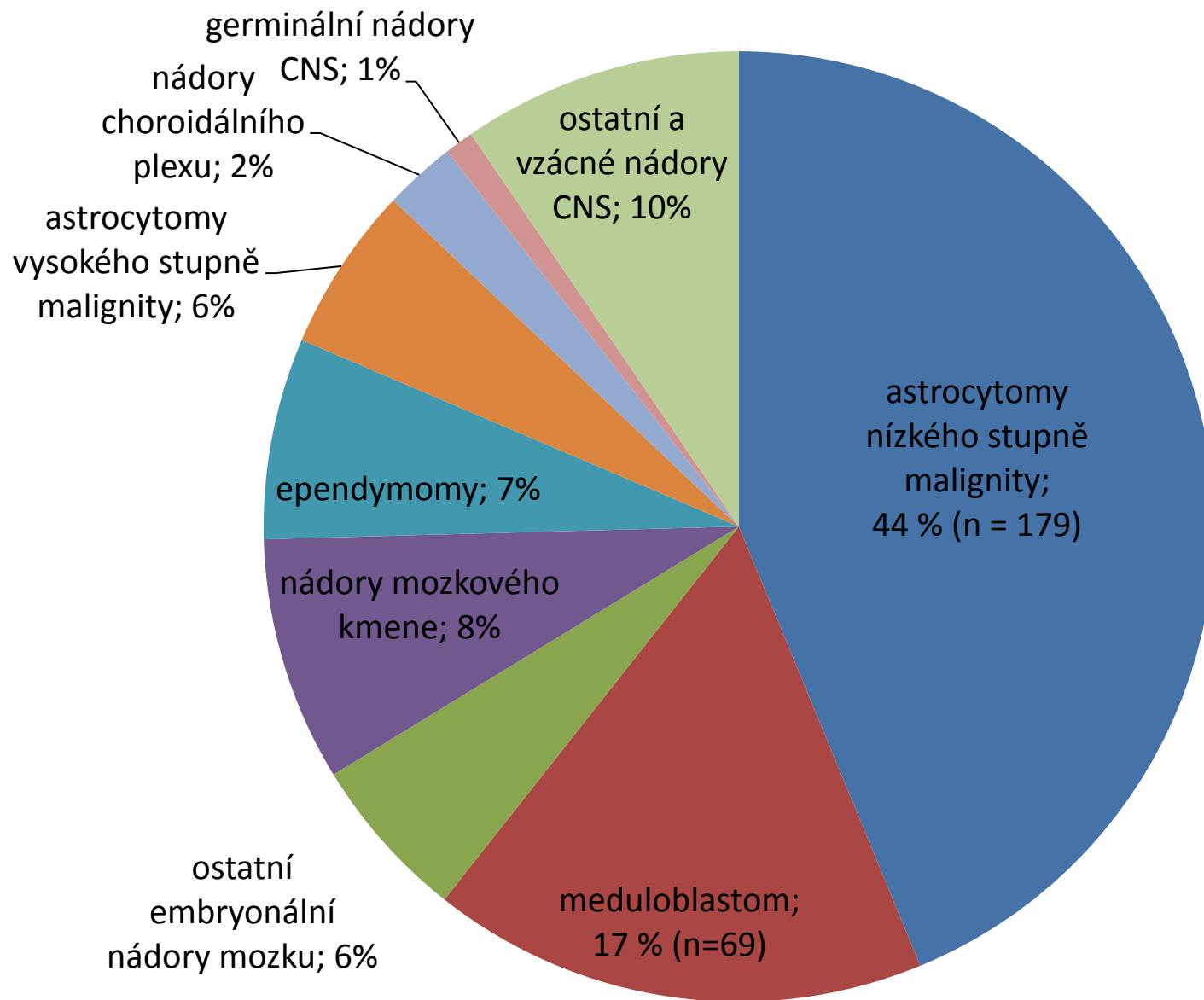
Dospělí :

- gliomy (40–50 % všech nádorů mozku)
- meningiomy (12–15 %)

Distribuce **gliomů** dospělého věku



n= 409; 1.1.2000 – 28.4.2014



Etiologie

- **Etiologie většiny nádorů CNS není známa a vyskytují se jako sporadická onemocnění**
- Za jediný prokázaný zevní etiologický faktor je považována **expozice ionizujícímu záření** (děti léčené ve 40. a 50. letech minulého století radioterapií pro tinea capitis trpěly postradiačními gliomy a meningeomy)
- u dětí léčených radioterapií na neurokranium se setkáváme se **sekundárními malignitami CNS** (např. po léčbě pro akutní lymfoblastickou leukémii či nehodgkinský lymfom, s latencí 5 – 25 let).
- Méně než 10 % nádorů mozku či míchy se vyskytuje u pacientů **s hereditárním syndromem se známou spojitostí s výskytem nádorů CNS**

Syndrom	Gen	Nádor CNS
Neurofibromatóza typu 1	NF1 (neurofibromin)	gliomy optické dráhy, <i>low-grade</i> astrocytomy v diencephalon, hemisférách či infratentoriálně
Neurofibromatóza typu 2	NF2 (merlin)	schwannom, meningeom, ependymom
Tuberózní skleróza	TSC1, TSC2	subependymální velkobuněčný astrocytom
von Hippel–Lindau	VHL	hemangioblastomy (mozeček, mícha, retina)
Gorlinův syndrom (<i>syndrom bazocelulárního névu</i>)	PTCH	meduloblastom
Turcotův syndrom	APC, MLH1, PMS2	meduloblastom, glioblastom
Li–Fraumeni	TP53	astrocytomy, karcinom choroidálního plexu, meduloblastom

Neurofibromatóza typu 1 (NF1)

Nejznámější z **fakomatóz** (neuro-kutánních syndromů, ř. fakos – čočka)

Dominantně dědičné multisystémové onemocnění, které je ve familiární i sporadické formě podmíněno mutací genu pro neurofibromin (lokalizován na 17q11.2, jde o GTPase activating protein, GAP, zahrnutý v signální dráze onkoproteinu ras) **de novo mutace v 50%**

Vedle **specifických kožních změn** („café au lait“ skvrny), případných **změn na skeletu** a hamartogenních **změn na duhovce** (Lischovy noduly), **bývá NF–1 spojena se zvýšeným výskytem nádorů**

Kromě **benigního periferního či plexiformního neurofibromu, feochromocytomu a maligního schwannomu** se setkáváme rovněž s **nádory CNS**. Nejtypičtější je postižení **low–grade astrocytomem v oblasti optické dráhy**

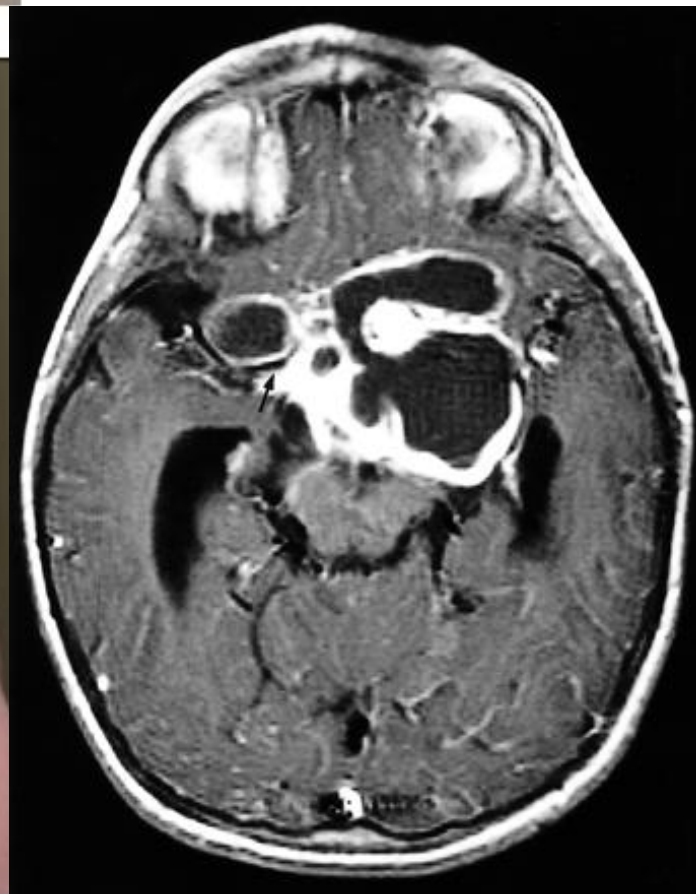
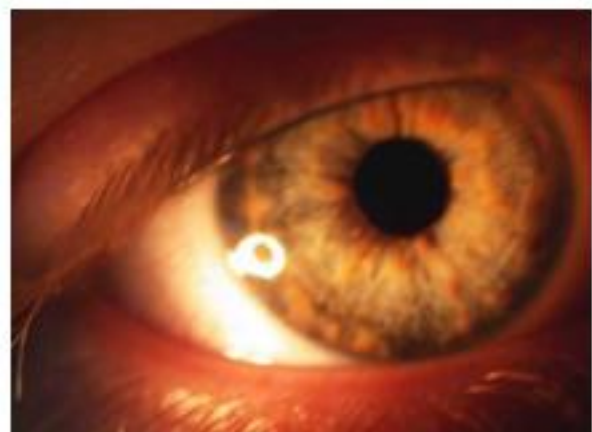
U dětí s NF–1 nalézáme ve vysoké prevalenci při MR mozku hyperintenzní léze v T2 váženém obraze, považovány za „hamartogenní“ a nikoliv nádorové postižení.

Diagnostická kritéria neurofibromatózy typu 1

DVĚ A VÍCE = KLINICKÁ DG NF-1

- 6 a více **café au lait skvrn** na kůži (nad 5 mm do puberty, nad 15mm po pubertě)
- přítomnost 2 a více **neurofibromů**, nebo 1 a více plexiformích neurofibromů
- axilární a inguinální hyperpigmentace (**freckling**)
- přítomnost **Lischových nodulů** (hamartomy duhovky)
- **nádor zrakové dráhy**
- **specifické kostní změny**
- **prvostupňový příbuzný s NF1**

DISPENZARIZACE



Tuberosní sklerosa

(TSC, tuberous sclerosis complex)

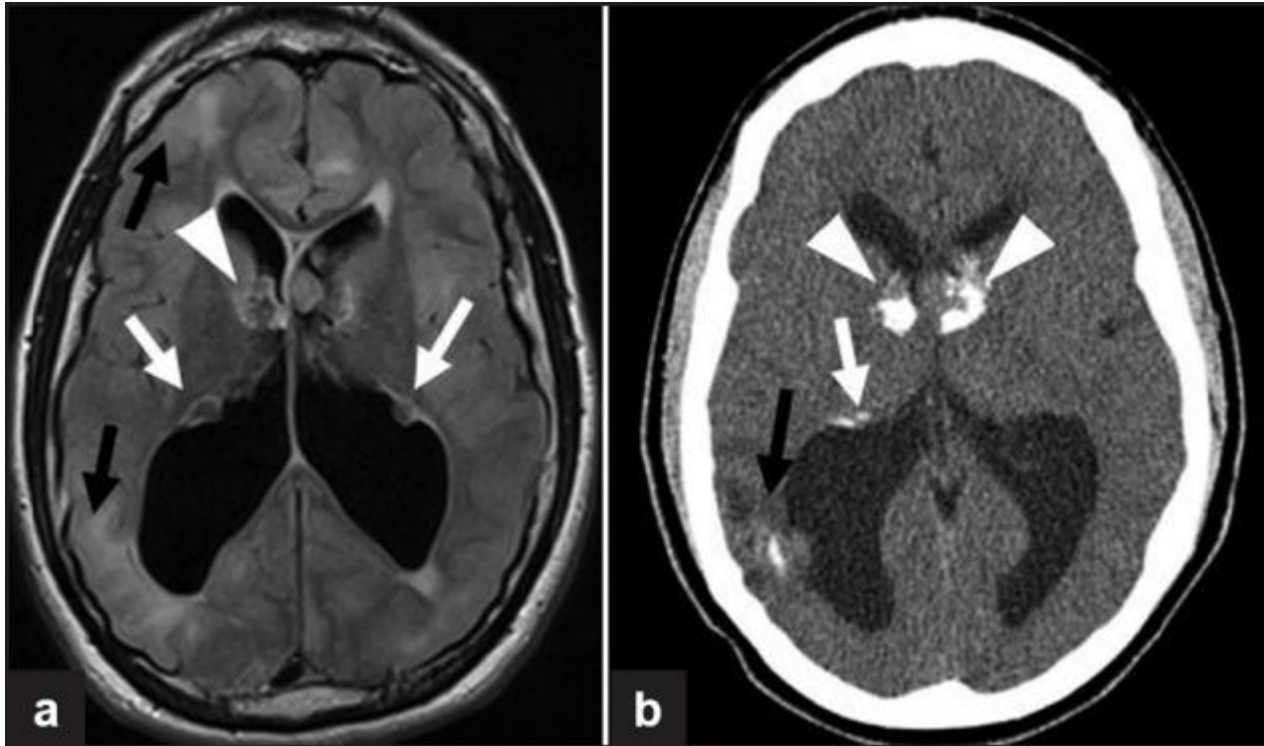
- Multisystémová, geneticky podmíněná nemoc s autosomálně dominantní přenosem
- Ve 2/3 vzniká na podkladě nové mutace
- Významně snižuje kvalitu života postiženého
- Jde o potenciálně život ohrožující onemocnění
- Charakteristická je přítomnost mnohočetných hamartomů a neurologického vývojové postižení
- Většina nemocných je nositelem mutace v genu *TSC1* nebo *TSC2*, jejíž důsledkem je trvalá aktivace mTOR signální dráhy (mammalian target of rapamycin complex 1)

Epidemiologie TSC

- Odhadová prevalence TSC 1 : 6000 - 10000
- 1,5 milionu postižených celosvětově
- ČR: 1 000 – 1 500 nemocných s TSC

Klinická manifestace TSC

- Epileptická aktivita (EA), infantilní spasmy (IS)
- Subependymální obrovskobuněčný astrocytom (SEGA)
- Angiomyolipomy (AML)
- Angiofibromy (AF)
- Srdeční rhabdomyomy
- Plicní lymfangioleiomyomatosa (LAM)
- Postižení sítnice
- Neurovývojové postižení - poruchy autistického spektra, další psychologická a psychiatrická onemocnění



A 20-year-old woman with tuberous sclerosis. (a) Axial FLAIR MR shows small subependymal nodules along the lateral walls of the lateral ventricles (white arrows) and heterogeneous masses at the foramen of Monro that likely represent subependymal giant cell astrocytomas (arrowheads). There is cortical and sub-cortical bright signal indicating tubers (black arrows). (b) Noncontrast head CT at the corresponding location shows calcifications at the subependymal giant cell astrocytomas (arrowheads), subependymal nodules (white arrows) and cortical tuber (black arrows) on the right.

Kožní postižení u TSC



Klinické projevy nádorů CNS

Celkové příznaky jsou dány zvýšením intrakraniálního tlaku, jež je způsoben progresivním růstem nádoru v prostoru limitovaném kostěnou lebeční schránkou.

Místní příznaky jsou vyvolány lokalizací nádoru v jednotlivých částech mozku.

- Bolest hlavy
 - Syndrom intrakraniální hypertenze
 - Parézy (obrny)
 - Křeče
 - Ataxie
- dítě:
- Opoždění vývoje
 - Ztráta vývojových milníků
 - Makrocefalie

Klinické projevy

- **Stejné příznaky** má nádor zhoubný i nezhooubný ve stejné lokalizaci
- **Nejlepší screening** = kvalitní neurologické vyšetření: většina pacientů s bolestmi hlavy a mozkovým nádorem má klinicky abnormní neurologický nález

symptomatologie

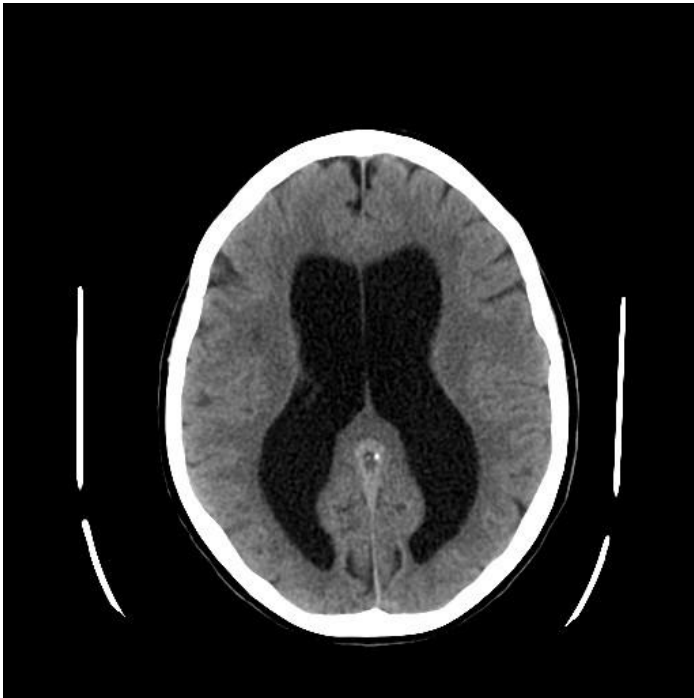
hypotalamus		poruchy sekrece ADH, emoční poruchy – agresivita, úzkost, bradypsychie, apatie, emoční labilita, alterace sexuality, poruchy příjmu potravy, porucha paměti
mozeček	neocerebelární syndrom	ipsilaterální ataxie, adiadochokineze, intenční třes + vegetativní projevy
	paleocerebelární syndrom	titubace všemi směry, pády dozadu, při chůzi zaklánění trupu a pády dozadu + vegetativní projevy
mozkový kmen		jádrové obrny hlavových nervů, poruchy konjugovaných pohledů, internukleární oftalmoplegie, pyramidové příznaky, poruchy hybnosti, poruchy čítí
krční sympatikus	Hornerův syndrom	ptóza víčka, mióza, enoftalmus na postižené straně
postranní smíšený systém – n. IX-XI	bulbární syndrom	porucha polykání, paréza měkkého patra na postižené straně, porucha artikulace
	syndrom mostomozečkového koutu	jednostranná ztráta sluchu, snížený či vyhaslý korneální reflex, paréza až plegie n. facialis, závratě
sinus cavernosus	syndrom kavernózního splavu	pulzující exophtalmus, paréza okohybných nervů, chemóza spojivky, porucha vizu na příslušném oku
hypofýza		hormonální poruchy – ACTH a kortikoidy, prolaktin, růstový hormon, hormony štítné žlázy + bolest hlavy, bitemporální hemianopsie

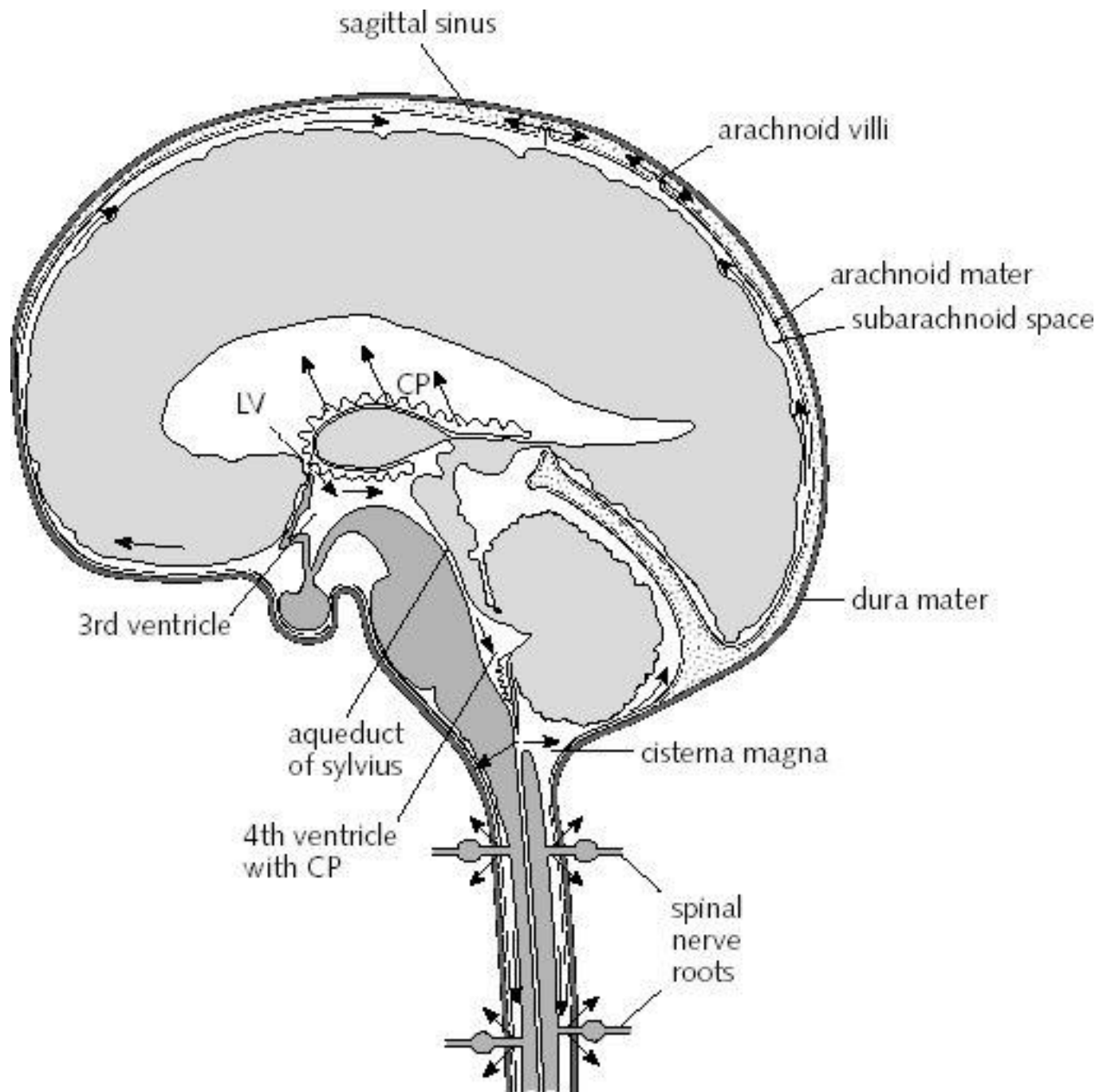
Diagnostika syndromu ICH

oční pozadí: městnavá papila

neurologické vyšetření

CT/MRI : středočarový posun, zánik bazálních cisteren, známky hydrocefalu, otoku mozku









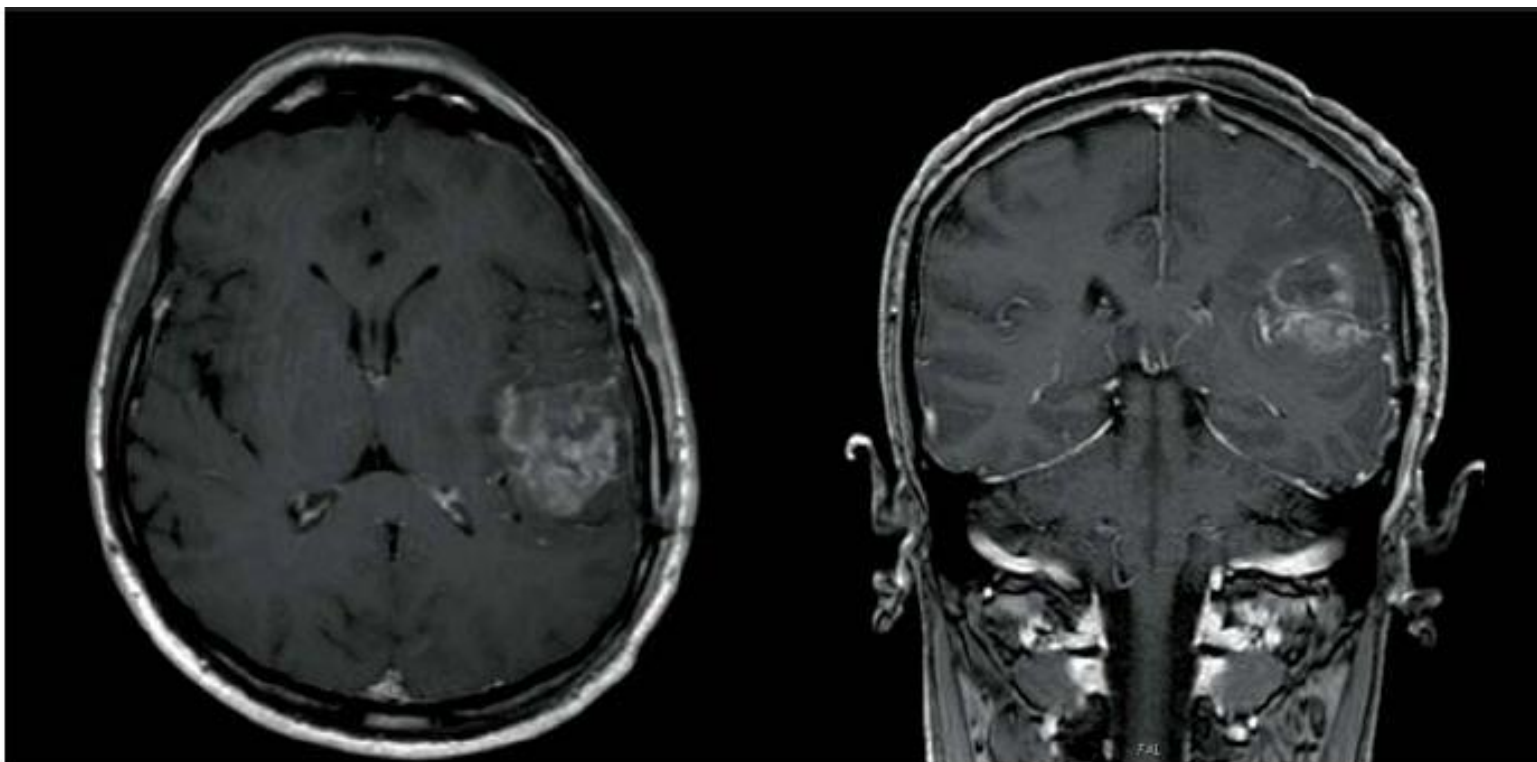
Léčba nádorů CNS

V klinické praxi je vhodné léčebnou strategii nových případů nádorů CNS a jejich recidiv řešit v rámci **multidisciplinárních komisí** za účasti neurochirurga, radioterapeuta, onkologa, neuroradiologa, neurologa a neuropatologa

- léčba se odvíjí od histologické diagnózy
- zásadní vliv má u většiny nádorů (výjimkou germinální nádory CNS či lymfomy CNS) **chirurgická resekce**
- adjuvantní (po-operační) **radioterapie a chemoterapie** zlepšuje přežití u pacientů s maligními (high-grade = gr. 3, 4) nádory
- současný rozvoj systémové terapie (chemoterapie a biologická léčba) ukazuje nové možnosti pro pacienty s recidivou nádoru

Multiformní glioblastom:

- nejčastější maligní nádor CNS dospělých
- u mladých mužů je maligní primární nádor CNS **jednou z nejčastějších příčin úmrtí ve věkové skupině 20 – 39 let**
- **medián věku při dg. je 64 let**



adultní glioblastomy (WHO grade IV) u starších pacientů , bez předchozí evidence prekursorové léze : = **primární , resp. „de novo“ glioblastomy** :

EGFR amplifikace /overexprese

PTEN mutace

u mladších pacientů : často „**sekundární glioblastom**“ = pomalá progresse z gr. II glioblastomu (difuzního) či WHO gr. III (anaplastického astrocytomy)

p53 mutace

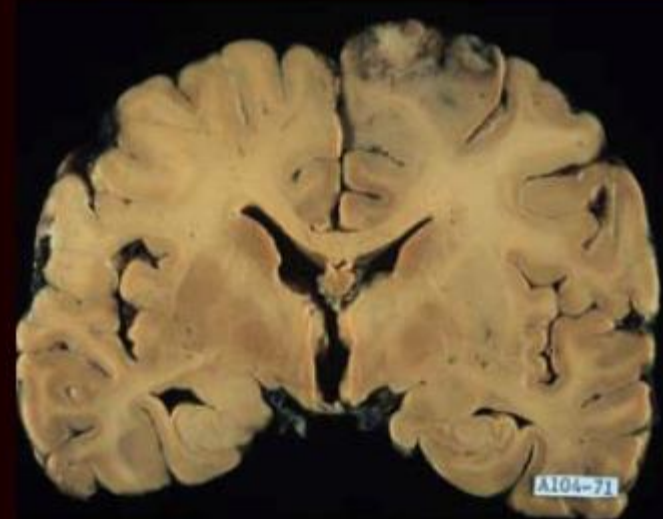
amplifikace a overexprese *PDGFR-α* vedou typicky k sekundárním glioblastomům

Astrocyte Mutation

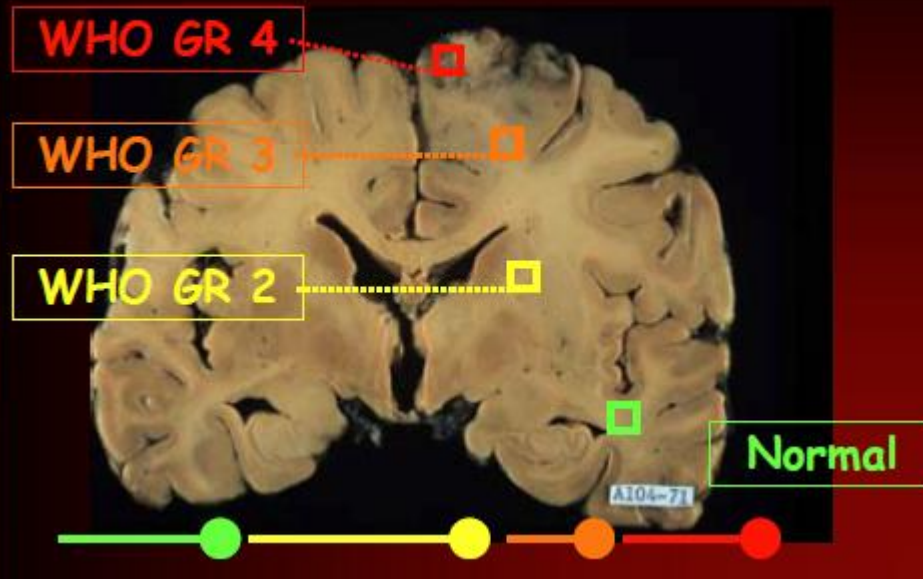
- Normal Astrocyte
- Neoplastic
- Anaplastic
- **GBM**



Diffuse Astrocytoma: Enlarged Hemisphere



Diffuse Astrocytoma



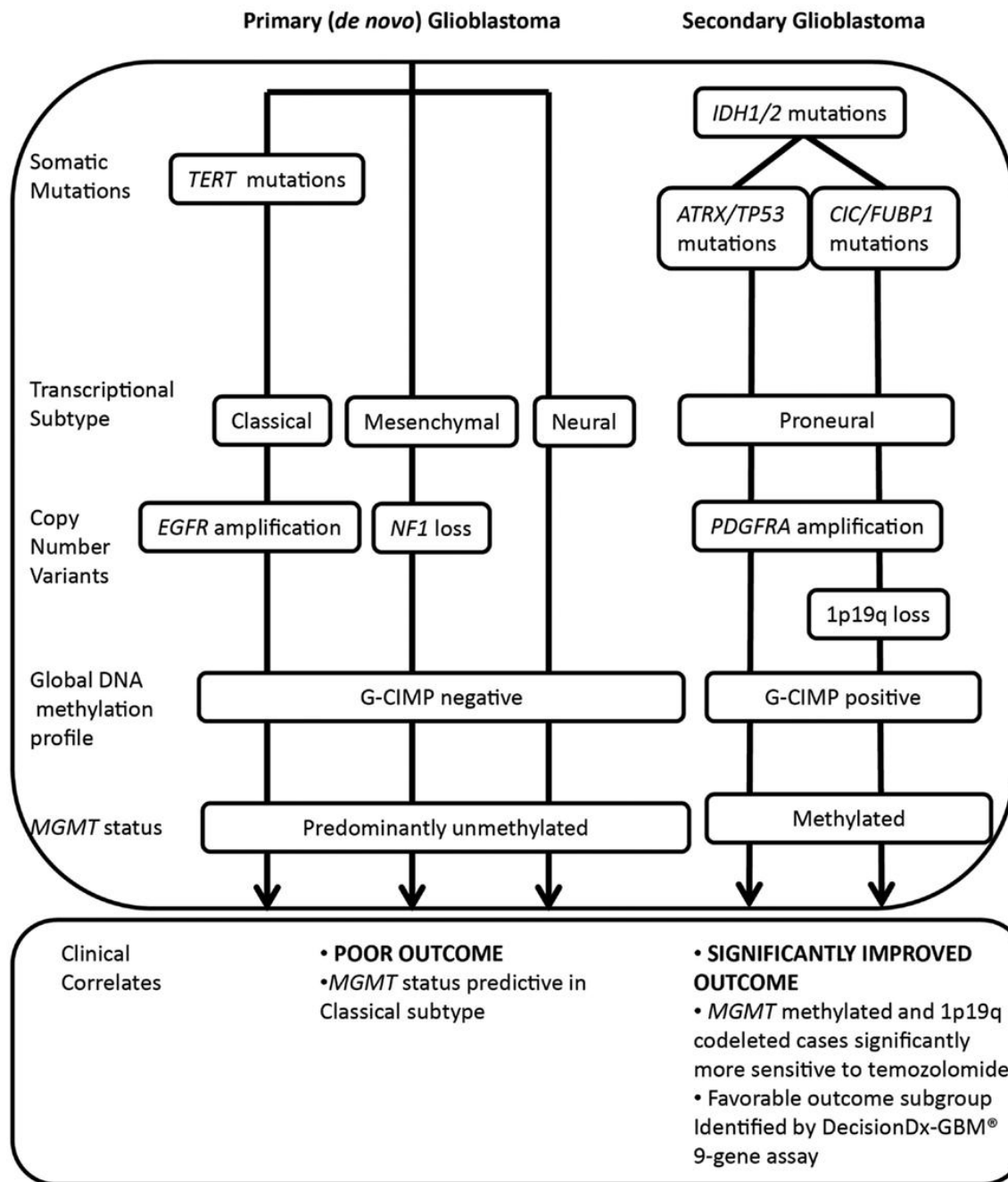


Table 2. MicroRNA in regulation of GBM stem cells and other functions. TMZ, temozolomide.

MicroRNA	Functions
Stem Cell Regulation/Migration, Invasion, Apoptosis	
miR-26a upregulation	Monoallelic PTEN loss
miR-21 suppression	Increases levels of PTEN Down-regulates EGFR expression
PDGF overexpression	miR-21 suppression
EGFR amplification miR-34 deletion	Shortens survival in GBM patients
miR-128a, miR-504, miR-124a or miR-184 enhanced expression	Reduces levels of mesenchymal markers in GBM
miR-21 overexpression	Decreases nestin expression Enhances GFAP and TUJ1 expression
miR-221/222 inhibition	Enhances nestin expression
miR-137 expression	Inhibits GBM self-renewal Decreases Oct4, Nanog and Sox2 expression
Restoration of miR-153	Induces GBM stem cells differentiation
miR-211 overexpression miR-21 and miR-23 inhibition miR-100 restoration	Suppression of tumor growth
miR-218	Inhibits glioblastoma invasion, migration, proliferation and stemness
miR-10b inhibition	Reduces cell migration and invasion
miR-211 overexpression	Activates apoptotic pathway

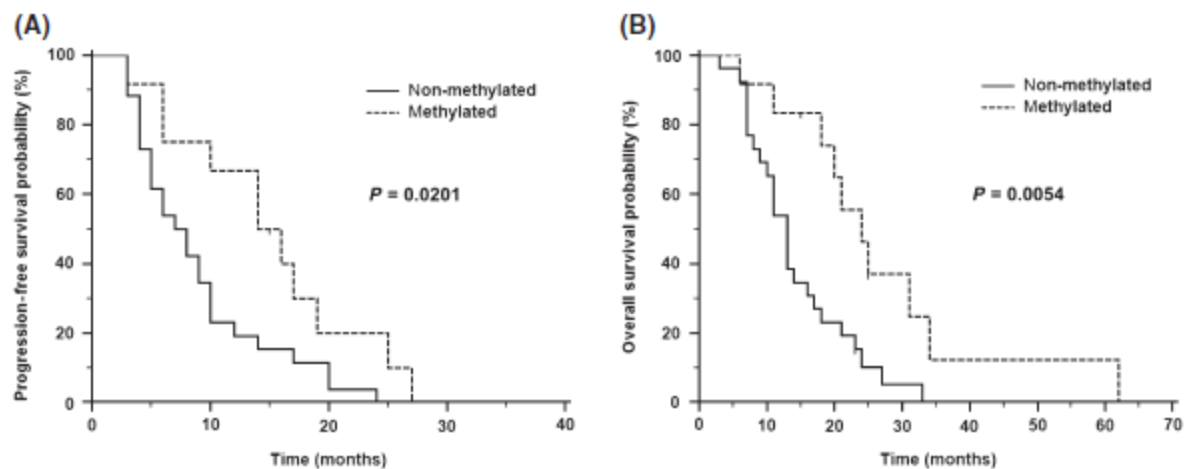


Fig. 1. Kaplan–Meier survival curves estimating progression-free survival (A) and overall survival (B) in patients with glioblastoma multiforme, according to methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation status.

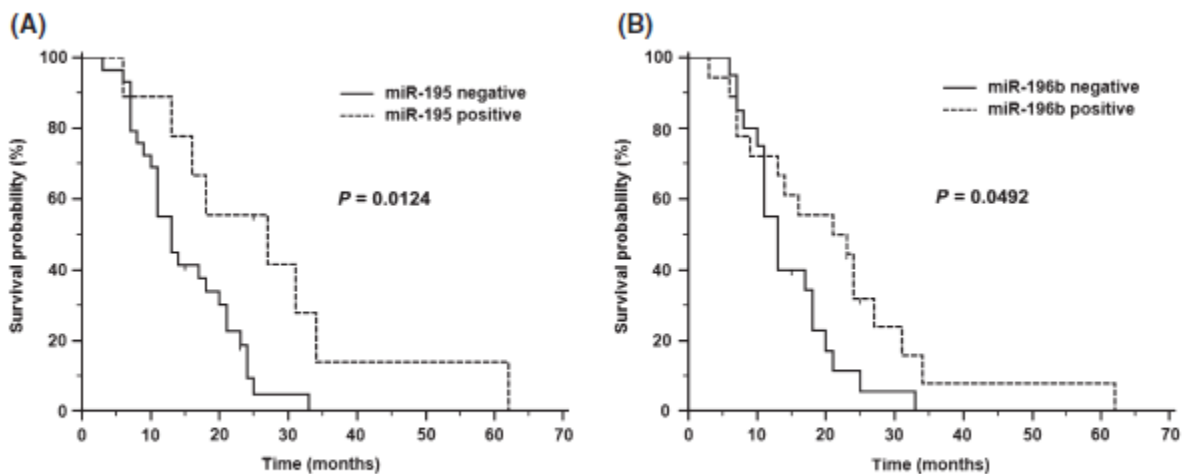


Fig. 2. Kaplan–Meier survival curves estimating overall survival in patients with glioblastoma multiforme, according to miR-195 (A) and miR-196b (B) expression levels.

RT + TMZ vs RT

EORTC-NCIC Trial

- N = 573 patients
- Primary endpoint: overall survival
 - RT = 12.1 months
 - RT + TMZ = 14.6 months
 - P < .0001
- Secondary endpoints: progression-free survival, QOL, safety
- No negative impact on QOL

Standard léčby high grade gliomů :

1) resekce

2) adjuvantní léčba:

i) **radioterapie** konkomitantně

(společně) s podáním **temozolomidu**

A ii) následně temozolomid blokově

5-Year Follow-up

Survival	RT	RT + TMZ
Median	12.1 mo	14.6 mo
2-year	10.9%	27.2%
3-year	4.4%	16.0%
4-year	3.0%	12.1%
5-year	1.9%	9.8%

Ionizující záření – záření, jež má takovou energii, která je schopná při průchodu látkou vyvolat **ionizaci** atomů

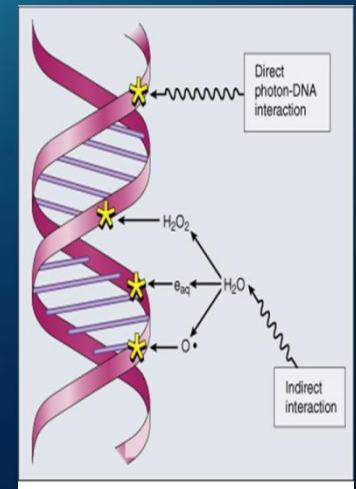
Energie je nesená

A/ elektromagnetickým zářením – kvanta energie „fotony“, záření X, záření γ (gama)

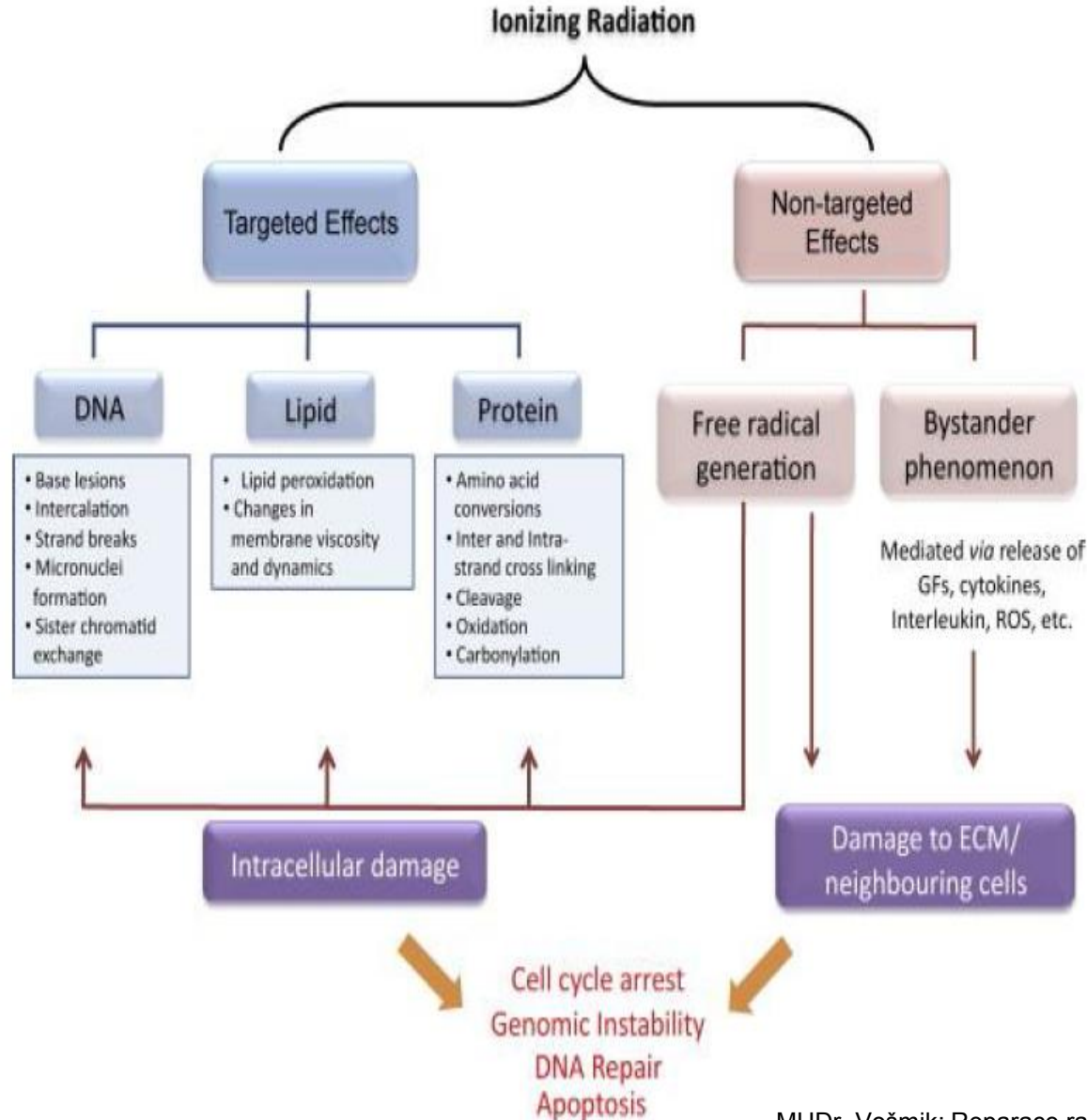
B/ korpuskulárním zářením – elektrony, alfa částice, protony, neutrony, piony, mezony, jádra atomu uhlíku

Přímo ionizující záření – vyvolává ionizaci přímo

Nepřímo ionizující záření – energie je předána sekundárním částicím s nábojem a schopností přímé ionizace



Poškození buňky vlivem ionizujícího záření



PROTONY MAJÍ VE TKÁNI ODLIŠNÉ CHOVÁNÍ VE SROVNÁNÍ S FOTONOVU TERAPIÍ

FIGURE 1

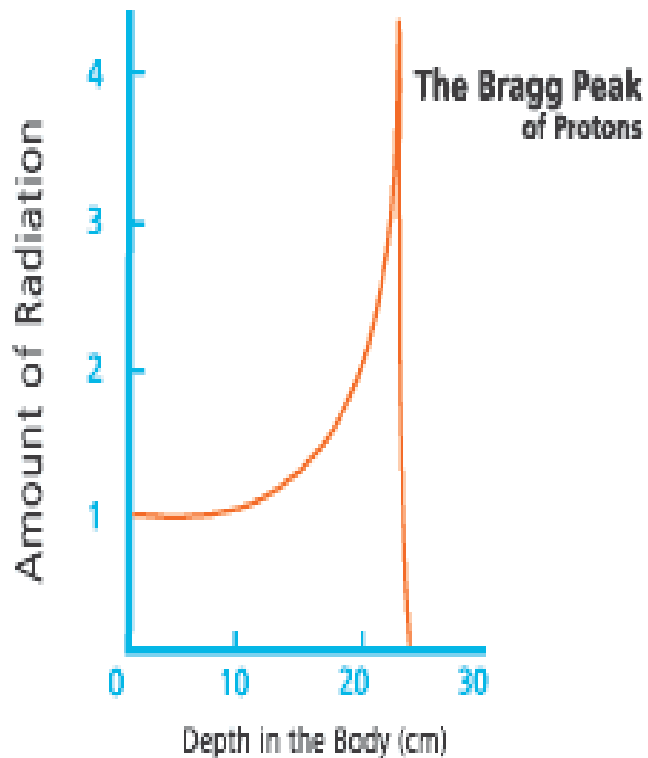
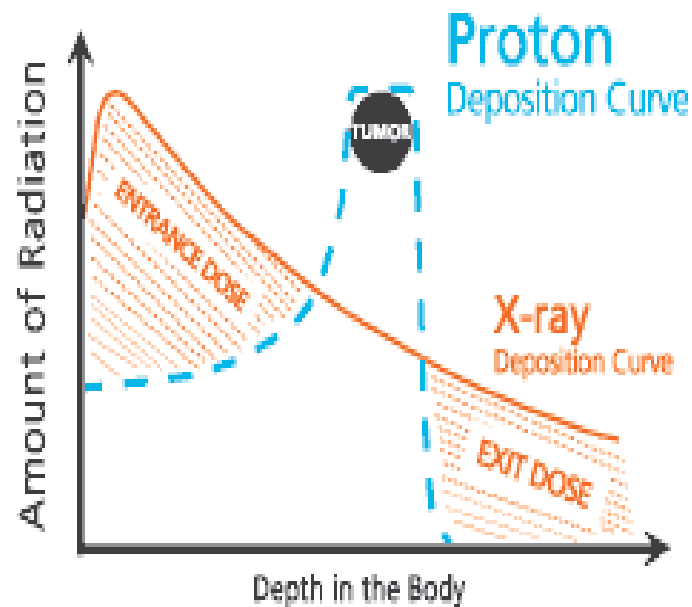


FIGURE 2



Rozdělení radioterapie

- **Zevní radioterapie (externí, EBRT, TCT)**
zdroj záření je 80-100 cm mimo cílový objem (radiokobaltové přístroje, lineární urychlovače), u RTG terapie 3-50 cm
- **Brachyradioterapie (BRT, BCT)**
ozařování z „krátké“ vzdálenosti, zdroj je zaveden do dutiny či přímo do nádoru nebo do lůžka nádoru (peroperačně)

Cíl radioterapie

- aplikace letální (tumorcidní) dávky záření do přesně stanoveného cílového objemu (nádor, reg. uzliny + bezpečnostní lem) s maximálním šetřením okolních zdravých tkání
- dosažení optimálního léčebného výsledku s minimálním rizikem průvodních nežádoucích účinků

Frakcionace radioterapie

- celková léčebná dávka záření je rozdělena do menších dávek – frakcí
- frakcionace chrání buňky zdravých okolních tkání, tyto buňky se rychleji reparaují z radiačního poškození než nádorové (u radiosenzitivních nádorů),

Frakcionace radioterapie

- u zevní radioterapie – jedna frakce 1,5 (1,8)-2,0 Gy
- celková doba radioterapie – 4-7 týdnů

Dle celkové dávky

Základní druhy frakcionačních režimů

- **Standardní frakcionace** = normofrakcionace s aplikací frakce záření jedenkrát denně 1,8-2,0 Gy, 5x týdně.

U dětí denní frakce nižší 1,5-1,8 Gy

- **Hypofrakcionace** - kdy aplikujeme vyšší dávku (3-5 Gy; event. 1x8 Gy) na jednotlivou frakci a počet frakcí je menší než pět za týden.
- **Hyperfrakcionace** - při níž je zmenšena dávka na jednu frakci (1,2-1,4 Gy) a počet frakcí je větší než pět za týden, což znamená ozařování několikrát (2-3x) denně. K aplikaci biologicky ekvivalentní dávky hyperfrakcionačním režimem je nutná vyšší celková dávka než při standardní frakcionaci.

Plánování radioterapie

- **RTG simulátor** – příprava CT plánování, příprava fixačních pomůcek
- **CT plánování** – CT vyš. s kontrastními značkami na kůži
- **3D plánovací systém (PC)**
 - **lékař:** stanovení a zakreslení cílového objemu, určení kritických orgánů a jejich zakreslení, stanovení ozařovacích podmínek (frakcionační režim, volba ozařovacího přístroje, energie záření)
 - **fyzik:** vytvoření isodózního plánu léčby, příprava indiv. vykrývacích bloků

Plánování radioterapie

- **RTG simulátor** – kontrola isodózního plánu, MLC a bloků, simulační snímky
- **Ozařovací přístroj** – kontrola nastavení, verifikace v průběhu RT- portálové snímky, dnes i pomocí CT integrovaného do lineárního urychlovače

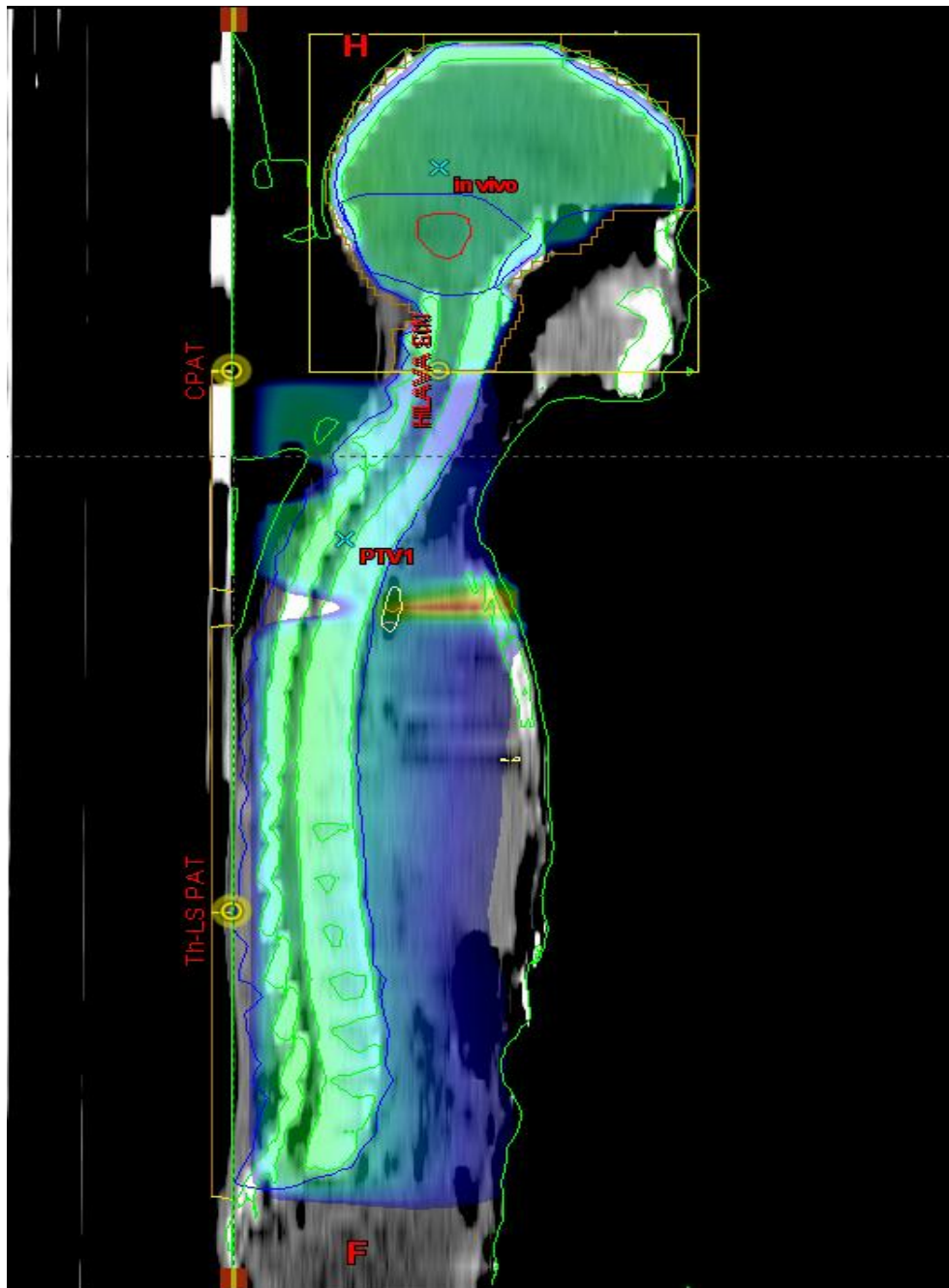
RTG simulátor



Fixace pacienta







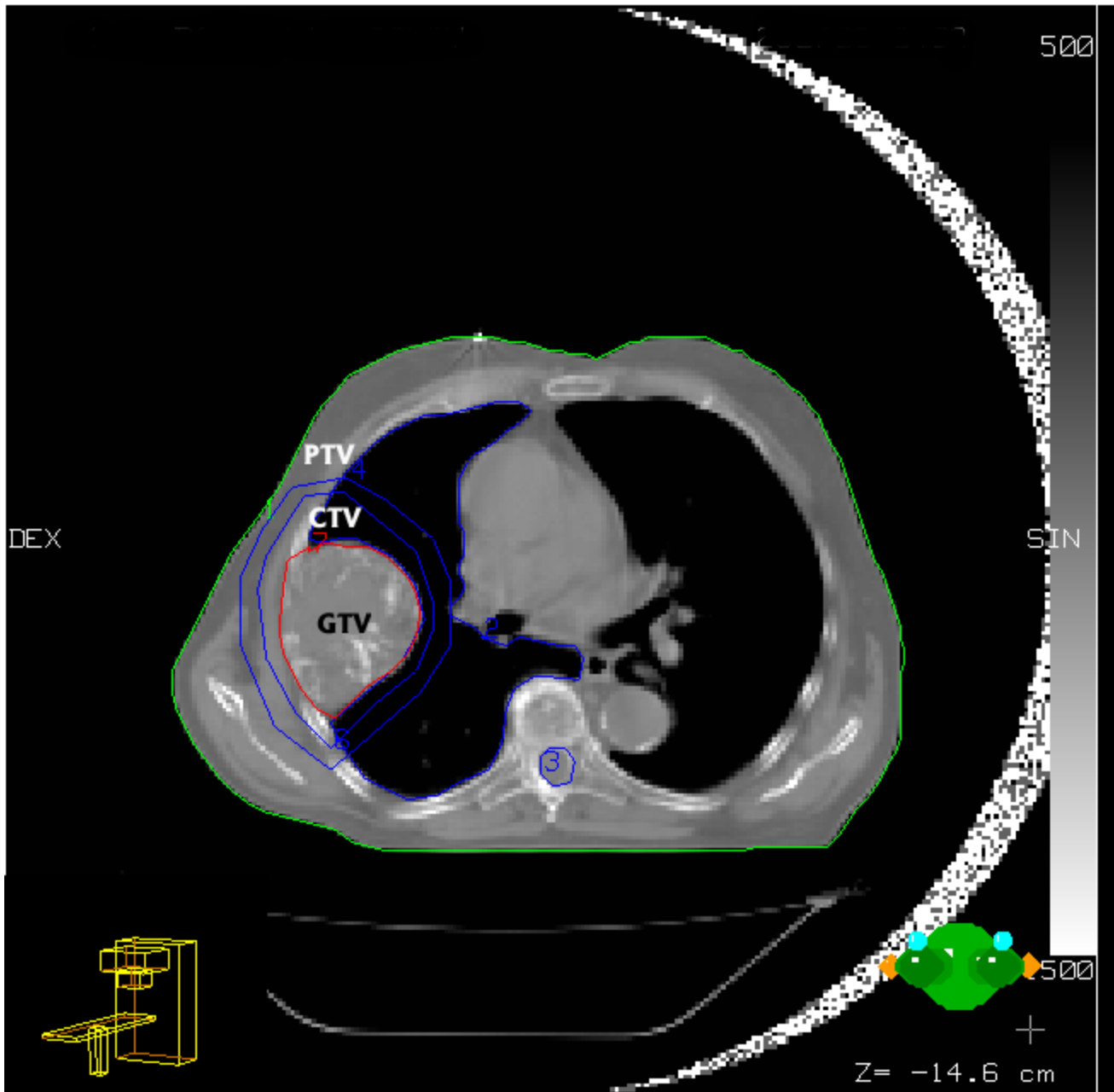
Zakreslení
cílových objemů

Plánování
ozařovací techniky

Kontrola dávky ve
zdravé tkáni

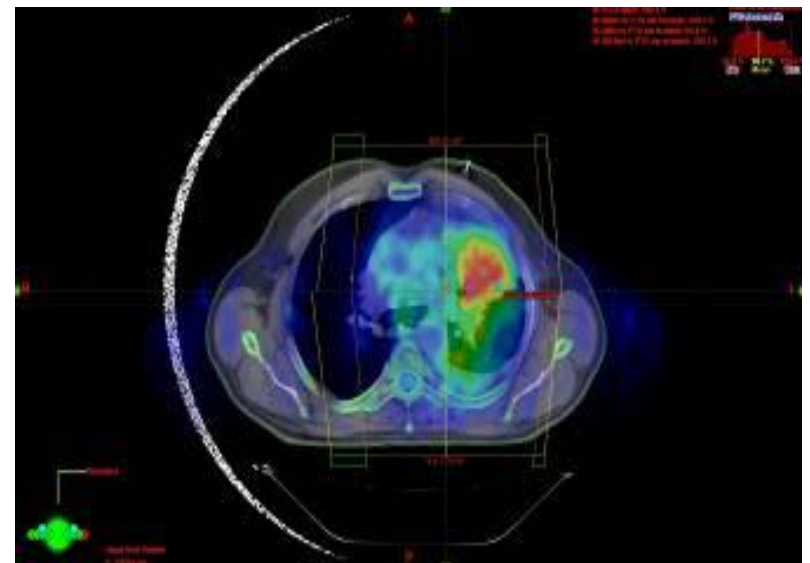
Cílové objemy

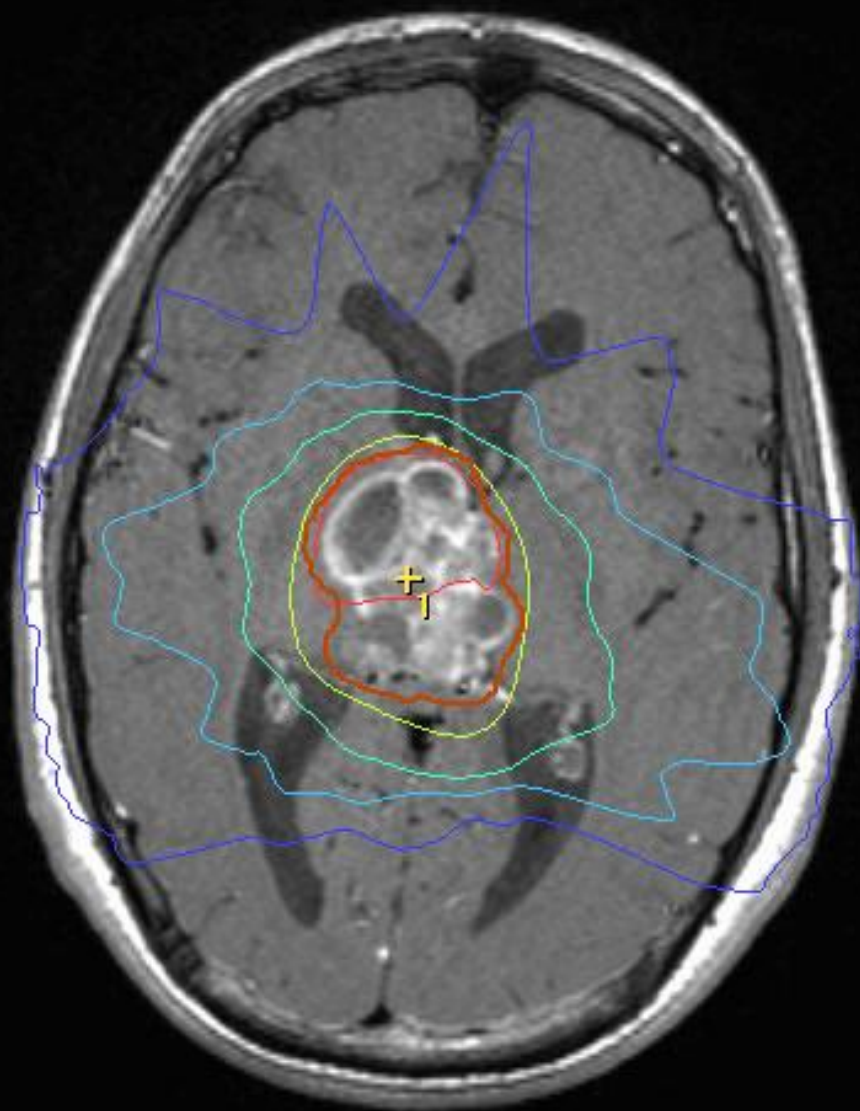
- **GTV** (gross tumor volume) makroskopický nádor
- **CTV** (clinical target volume) =
GTV + bezpečnostní (**biologický lem**)
- **PTV** (planning target volume) =
CTV + **polohový lem** (internal margin +
set-up margin)
- **TV** (treated volume) 95% izodóza
- **IV** (irradiated volume) tkáňový objem ozařovaný
dávku významnou vzhledem k toleranci zdravé tkáně



Biologicky cílový objem

- pomocí určitých zobrazovacích metod (PET, SPECT...)
zobrazení biologicky aktivních oblastí v rámci GTV





- 30.0 %
- 50.0 %
- 70.0 %
- 95.0 %
- 100.0 %

100.0 % = 2.00 Gy



R

L

RT + TMZ vs RT

EORTC-NCIC Trial

- N = 573 patients
- Primary endpoint: overall survival
 - RT = 12.1 months
 - RT + TMZ = 14.6 months
 - P < .0001
- Secondary endpoints: progression-free survival, QOL, safety
- No negative impact on QOL

Standard léčby high grade gliomů :

1) resekce

2) adjuvantní léčba:

i) **radioterapie** konkomitantně

(společně) s podáním **temozolomidu**

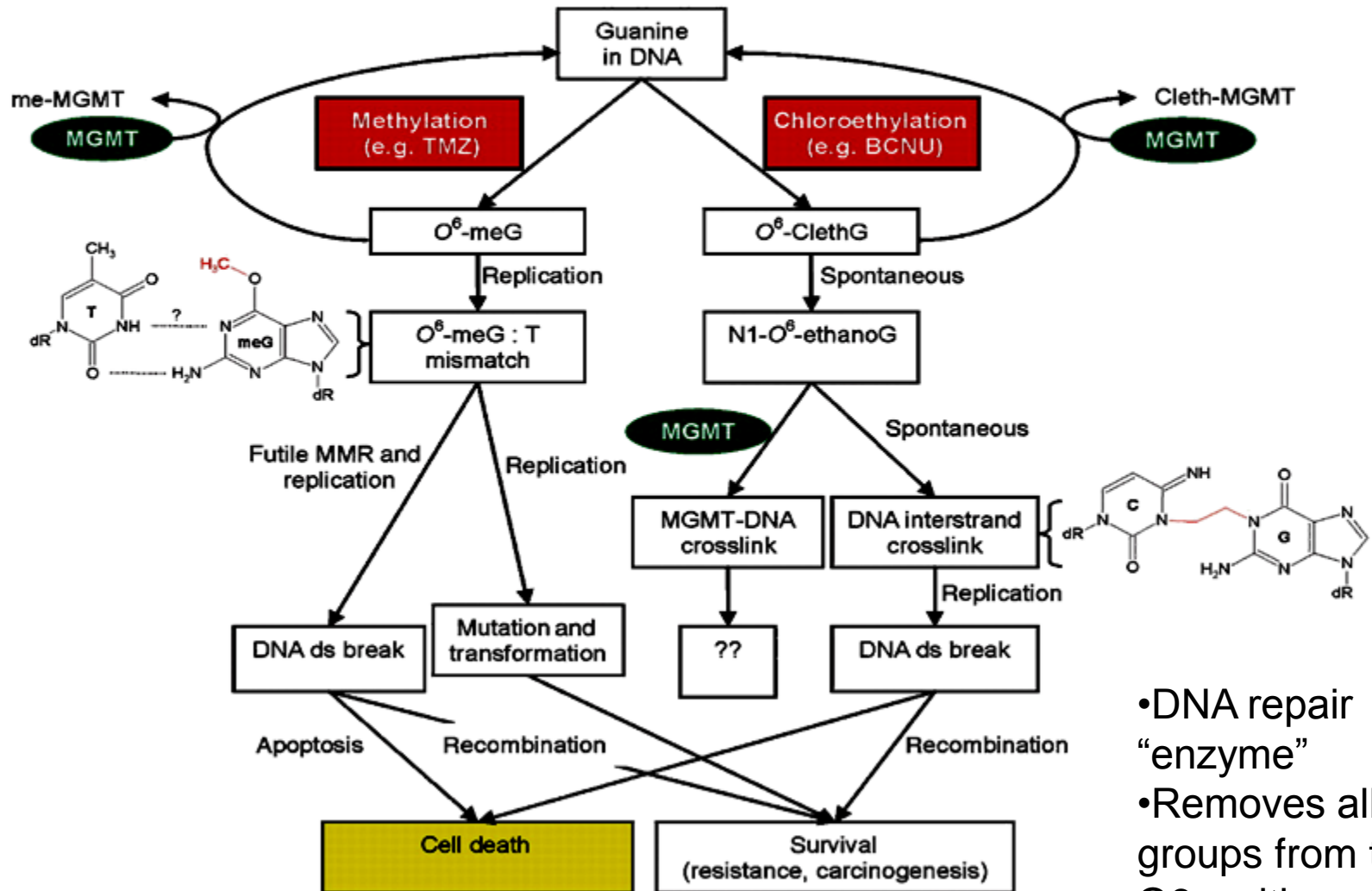
A ii) následně temozolomid blokově

5-Year Follow-up

Survival	RT	RT + TMZ
Median	12.1 mo	14.6 mo
2-year	10.9%	27.2%
3-year	4.4%	16.0%
4-year	3.0%	12.1%
5-year	1.9%	9.8%

Temozolomide Resistance

*O*⁶-Methylguanine-DNA Methyltransferase



- DNA repair “enzyme”
- Removes alkyl groups from the O₆ position of guanine

EORTC-NCIC Trial

Effect of MGMT Promoter Methylation

Outcome	Methylated MGMT Promoter (↓ MGMT) (n=46)	Unmethylated MGMT Promoter (↑ MGMT) (n=60)
Progression-free survival		
Median duration	10.3 mo	5.3 mo
6-month	68.9%	40.0%
Overall survival		
Median duration	21.7 mo	12.7 mo
2-year	46.0%	13.8%

Glioblastoma

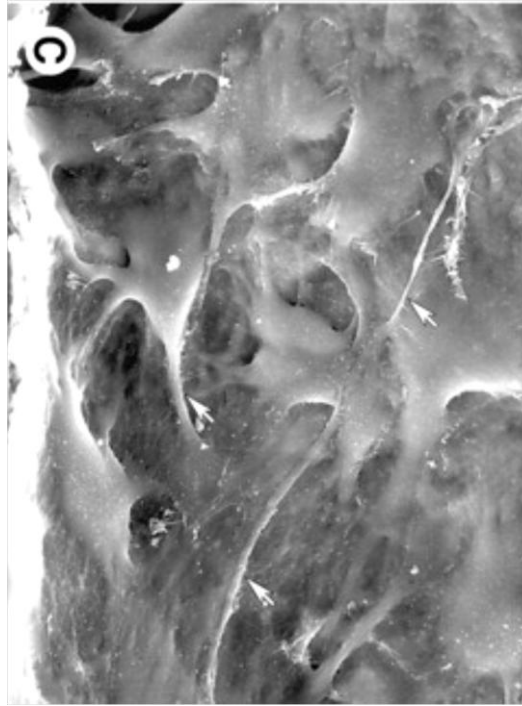
Highly Vascular Tumor

- Microvascular proliferation and tumor hypoxia are pathophysiologic hallmarks of GBM
- Hypoxia \rightarrow HIF-1 α \rightarrow Increased VEGF and VEGFR gene expression \rightarrow EC proliferation, survival, migration, and permeability
- VEGF-A and VEGFR2 levels correlate with histologic grade of glioma
- The vascular network formed in GBM is abnormal: vessels are dilated, tortuous, disorganized, highly permeable, and characterized by abnormal pericyte coverage and thickened basement membranes

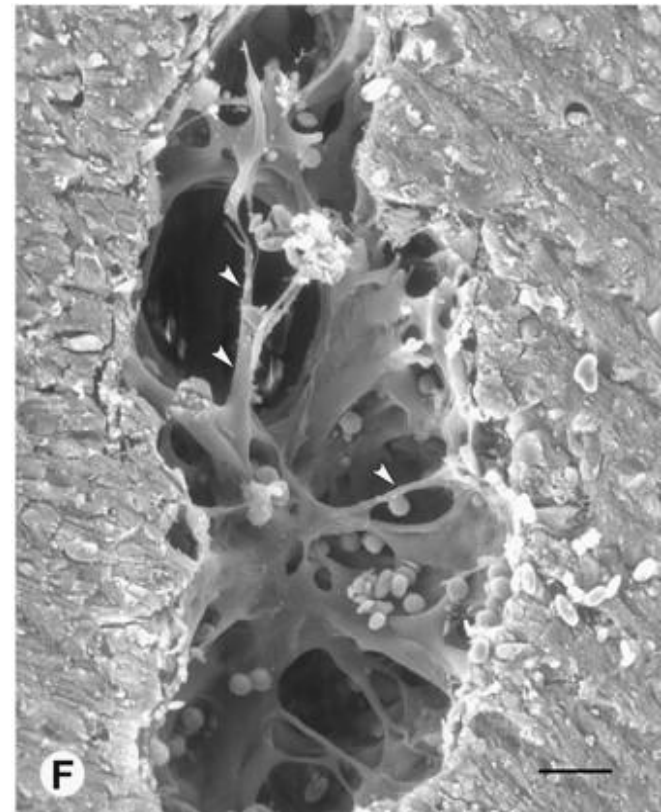
Normal quiescent endothelium



Tumor endothelium with lumen less sprouts

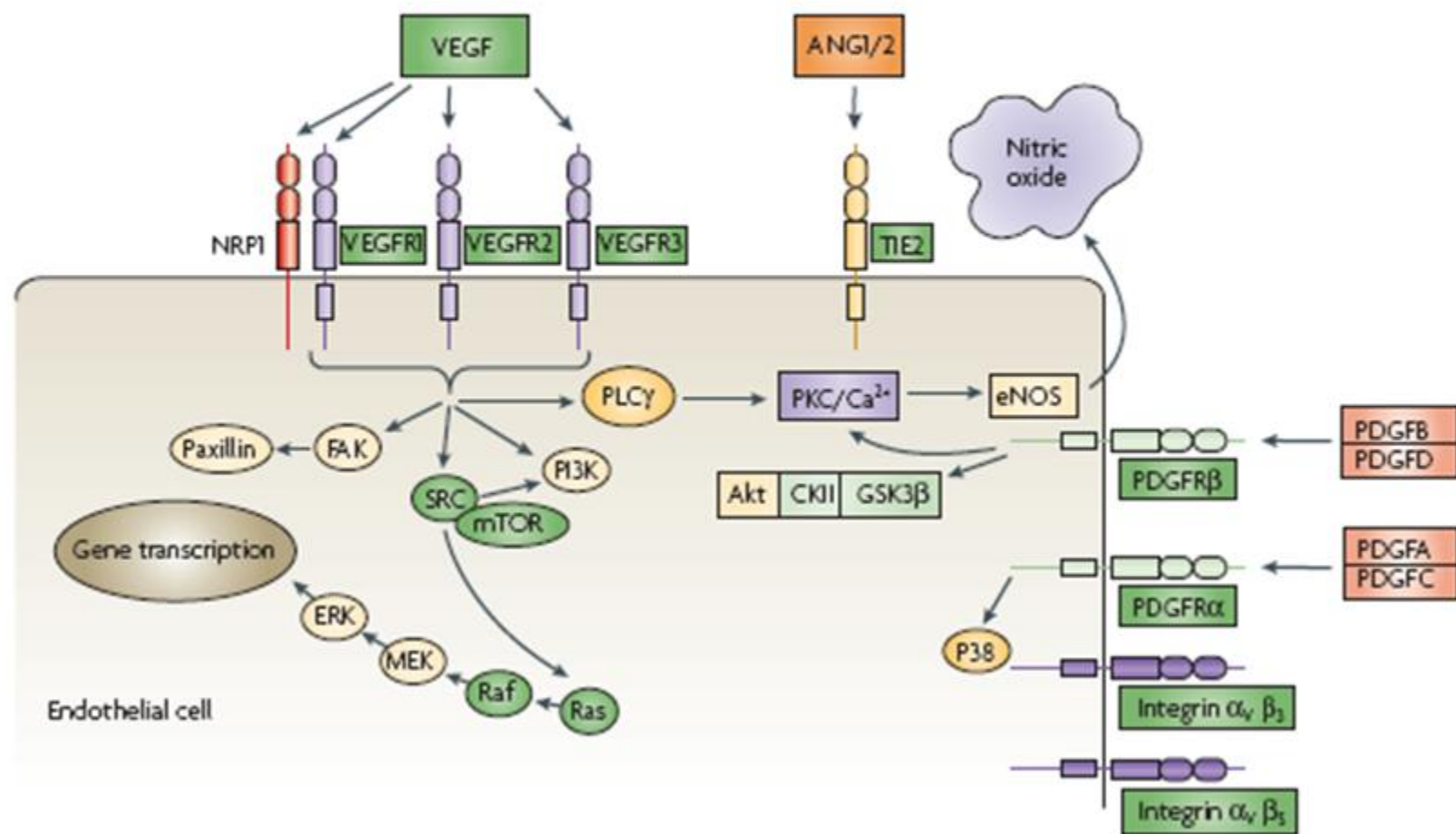


Tumor vessel trabeculations



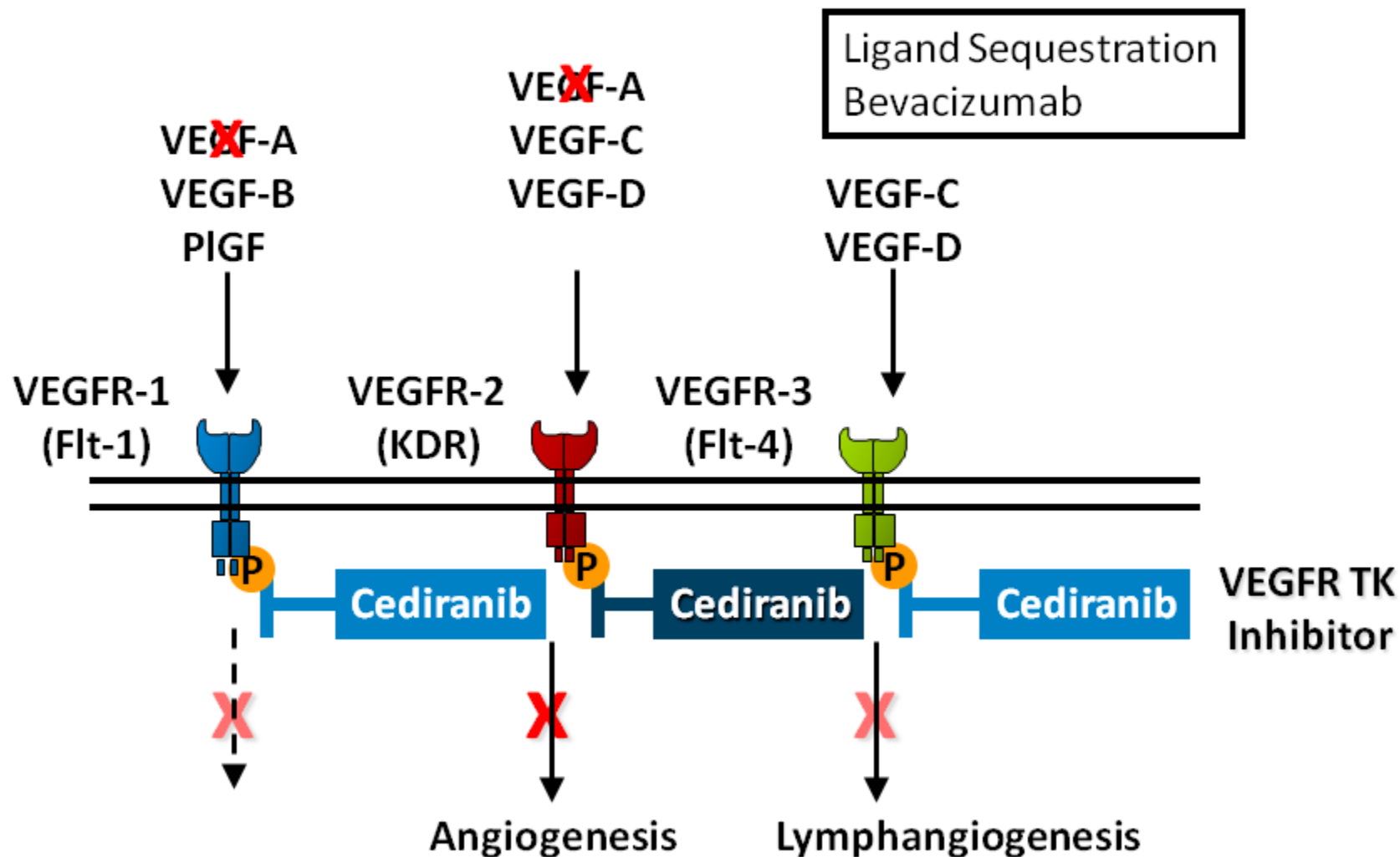
Glioblastoma

Multiple Proangiogenic Signaling Pathways



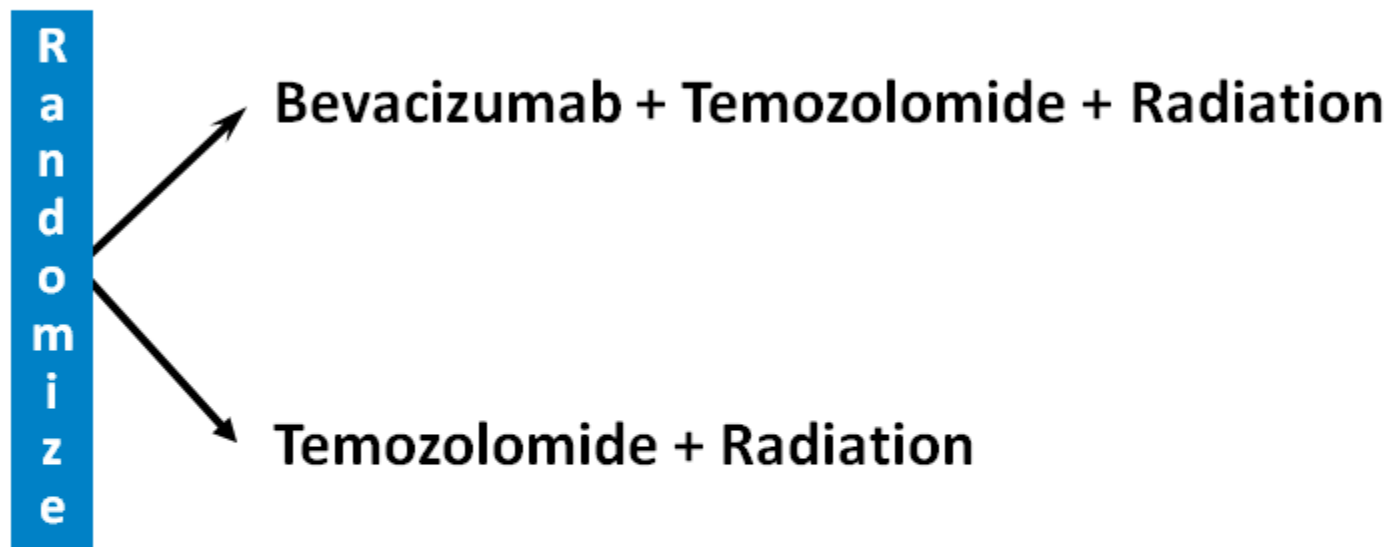
Bevacizumab and Cediranib

Mechanism of Action



Newly Diagnosed Glioblastoma

RTOG 0825



Design: Stratified (RTOG RPA class; MGMT status), randomized, phase 2 study

Study Population: 720 patients with newly diagnosed GBM

Objectives: Progression-free survival; overall survival

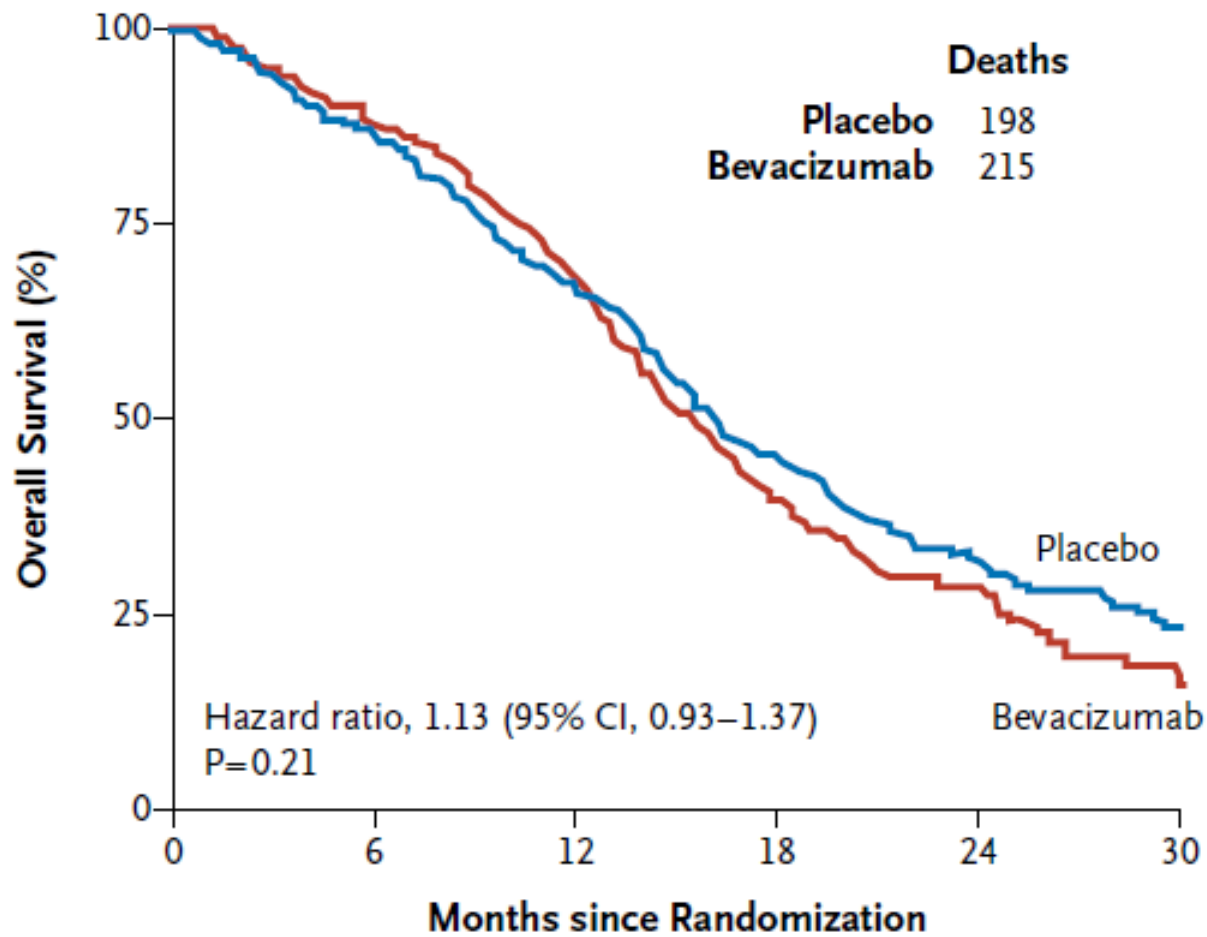
RESULTS

A total of 978 patients were registered, and **637 underwent randomization**. There was no significant difference in the duration of overall survival between the bevacizumab group and the placebo group (median, 15.7 and 16.1 months, respectively; hazard ratio for death in the bevacizumab group, 1.13). Progression-free survival was longer in the bevacizumab group (10.7 months vs. 7.3 months; hazard ratio for progression or death, 0.79). There were modest increases in rates of hypertension, thromboembolic events, intestinal perforation, and neutropenia in the bevacizumab group. Over time, an increased symptom burden, a worse quality of life, and a decline in neurocognitive function were more frequent in the bevacizumab group.

CONCLUSIONS

First-line use of bevacizumab did not improve overall survival in patients with newly diagnosed glioblastoma. Progression-free survival was prolonged but did not reach the prespecified improvement target. (Funded by the National Cancer Institute; ClinicalTrials.gov number, [NCT00884741](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00884741).)

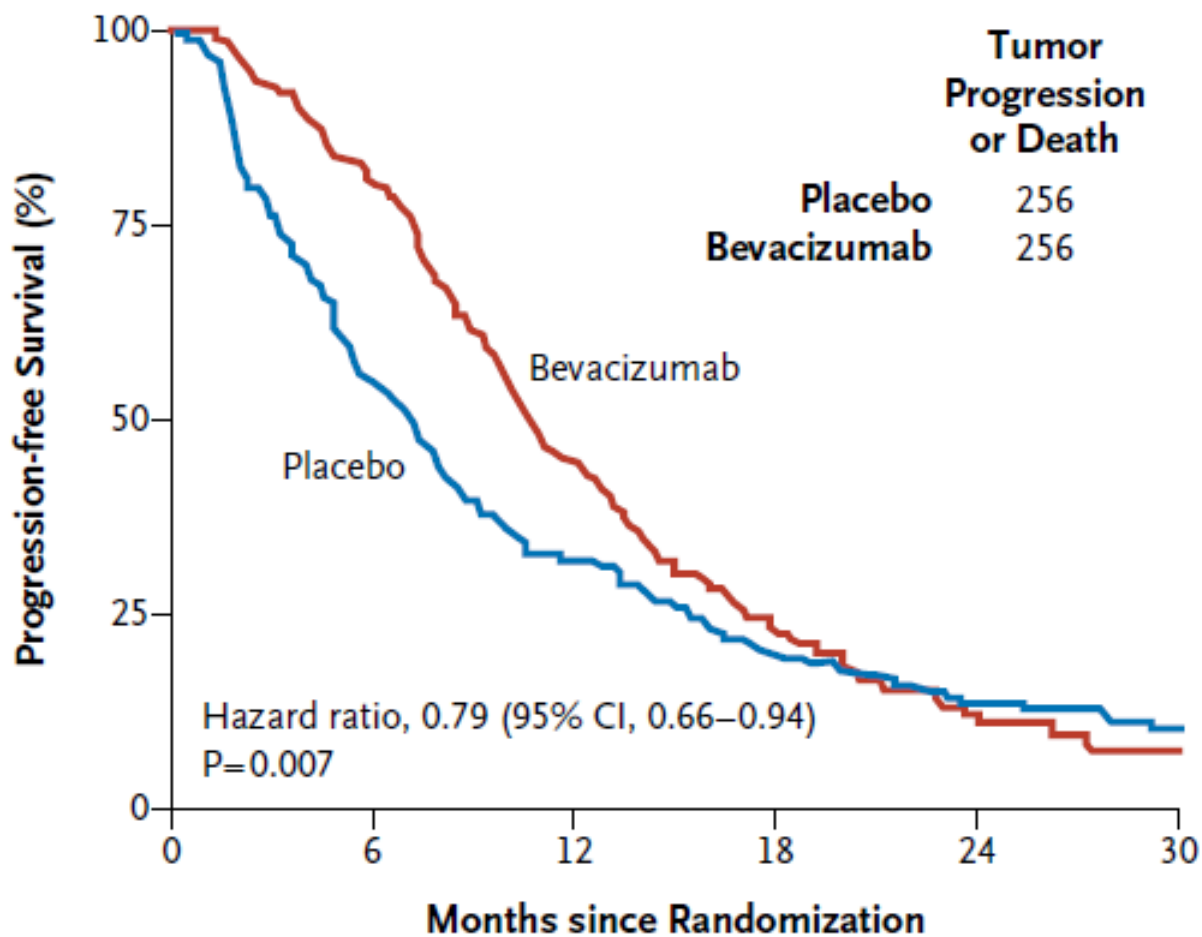
A Overall Survival



No. at Risk

Placebo	309	255	192	112	50	22
Bevacizumab	312	263	200	99	47	17

B Progression-free Survival



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30
Placebo	309	163	96	54	27	12
Bevacizumab	311	241	133	59	17	8

Glioblastoma

Other Angiogenesis-Targeting Agents

Target	Agent	Disease Setting	Study Phase
Integrins	Cilengitide	nGBM	Phase 3
		rGBM	Phase 1/2
FGF	Brivanib	rGBM	Phase 1/2
Angiopoietin/Tie 2	CVX-060, CVX-061	rGBM	Phase 1/2
PDGFR	MLN518	rGBM	Phase 1/2
VEGF	VEGF-Trap (afibercept)	rGBM	Phase 2
		nGBM	Phase 2
	VEGFR TKIs (XL-184, cediranib, axitinib)	rGBM, nGBM	Phase 1, 2, 3
	Bevacizumab + strategies	nGBM, rGBM	Phase 1, 2, 3
Endothelial cell proliferation	Metronomic temozolomide	nGBM, rGBM	Phase 2, 3

Beal K, et al. *Radiat Oncol*. 2011;6:2.

Brastianos PK, Batchelor TT. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2009;7:753-760, 768.

[Display Settings:](#) Abstract[Send to:](#)

Neuro Oncol. 2013 Oct;15(10):1438-44. doi: 10.1093/neuonc/not058. Epub 2013 Sep 5.

Phase II study of cilengitide in the treatment of refractory or relapsed high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group.

MacDonald TJ¹, Vezina G, Stewart CF, Turner D, Pierson CR, Chen L, Pollack IF, Gajjar A, Kieran MW.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Cilengitide, an αv integrin antagonist, has demonstrated activity in recurrent adult glioblastoma (GBM). The Children's Oncology Group ACNS0621 study thus evaluated whether cilengitide is active as a single agent in the treatment of children with refractory high-grade glioma (HGG). Secondary objectives were to investigate the pharmacokinetics and pharmacogenomics of cilengitide in this population.

METHODS: Cilengitide (1800 mg/m²/dose intravenous) was administered twice weekly until evidence of disease progression or unacceptable toxicity. Thirty patients (age range, 1.1-20.3 years) were enrolled, of whom 24 were evaluable for the primary response end point.

RESULTS: Toxicity was infrequent and mild, with the exception of one episode of grade 2 pain possibly related to cilengitide. Two intratumoral hemorrhages were reported, but only one (grade 2) was deemed to be possibly related to cilengitide and was in the context of disease progression. One patient with GBM received cilengitide for 20 months and remains alive with continuous stable disease. There were no other responders, with median time to tumor progression of 28 days (range, 11-114 days). Twenty-one of the 24 evaluable patients died, with a median time from enrollment to death of 172 days (range, 28-325 days). The 3 patients alive at the time of this report had a follow-up time of 37, 223, and 1068 days, respectively.

CONCLUSIONS: We conclude that cilengitide is not effective as a single agent for refractory pediatric HGG. However, further study evaluating combination therapy with cilengitide is warranted before a role for cilengitide in the treatment of pediatric HGG can be excluded.

KEYWORDS: childhood, cilengitide, high-grade glioma

PMID: 24014381 [PubMed - in process] PMCID: PMC3779033 [Available on 2014/10/1]

Publication Types, Grant Support 

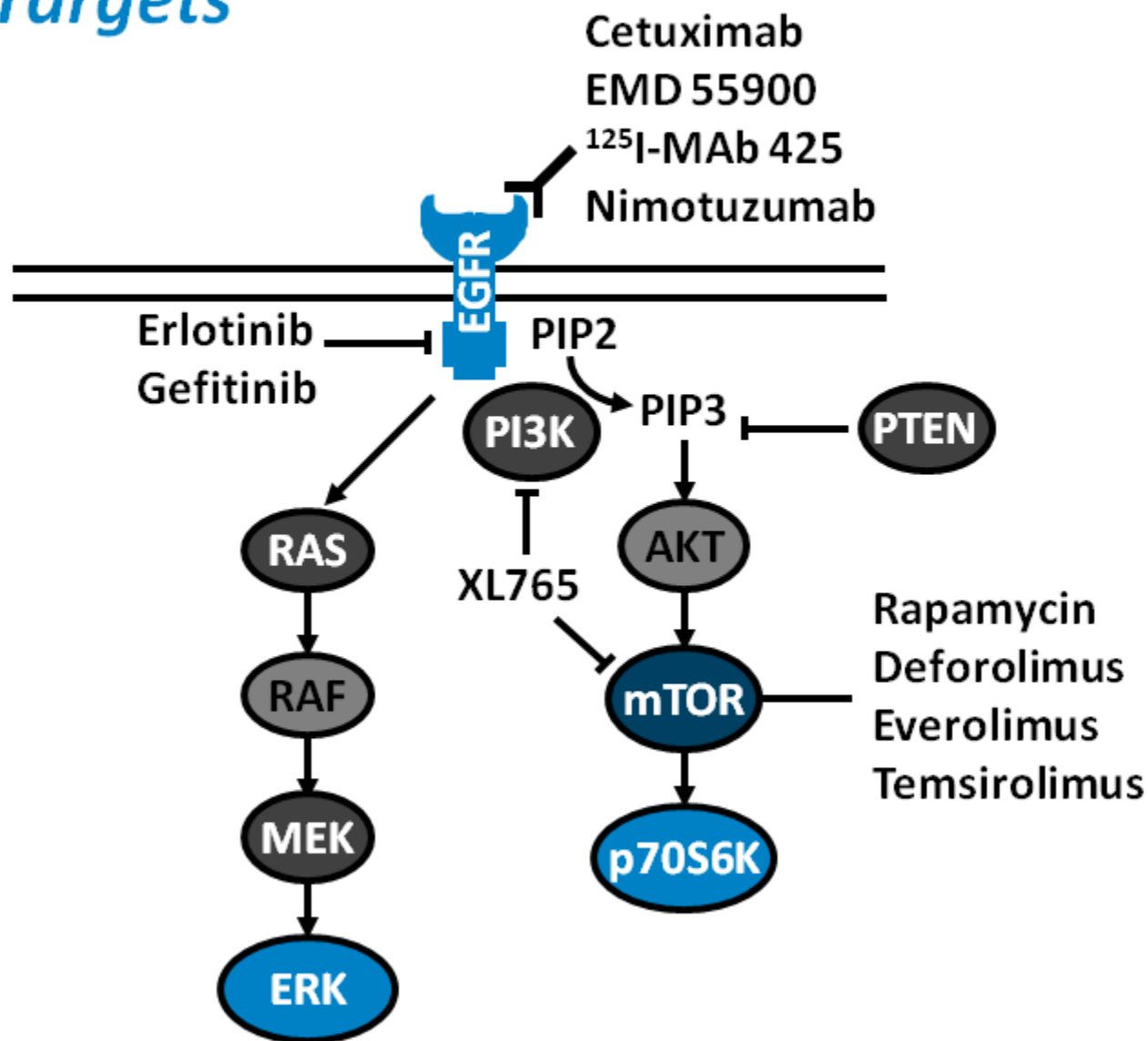
LinkOut - more resources 

PubMed Commons

[PubMed Commons home](#)

Glioblastoma

Other Targets



[Display Settings:](#) Abstract[Send to:](#)

Neuro Oncol. 2014 Apr;16(4):567-78. doi: 10.1093/neuonc/not247. Epub 2014 Jan 26.

Phase I/II study of erlotinib and temsirolimus for patients with recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium trial 04-02.

Wen PY¹, Chang SM, Lamborn KR, Kuhn JG, Norden AD, Cloughesy TF, Robins HI, Lieberman FS, Gilbert MR, Mehta MP, Drappatz J, Groves MD, Sanaqata S, Ligon AH, Yung WK, Wright JJ, Dancey J, Aldape KD, Prados MD, Ligon KL.

Author information

Abstract

BACKGROUND: Inhibition of epidermal growth factor receptor (EGFR) and the mechanistic target of rapamycin (mTOR) may have synergistic antitumor effects in high-grade glioma patients.

METHODS: We conducted a phase I/II study of the EGFR inhibitor erlotinib (150 mg/day) and the mTOR inhibitor temsirolimus. Patients initially received temsirolimus 50 mg weekly, and the dose adjusted based on toxicities. In the phase II component, the primary endpoint was 6-month progression-free survival (PFS6) among glioblastoma patients.

RESULTS: Twenty-two patients enrolled in phase I, 47 in phase II. Twelve phase I patients treated at the maximum tolerated dosage were included in the phase II cohort for analysis. The maximum tolerated dosage was 15 mg temsirolimus weekly with erlotinib 150 mg daily. Dose-limiting toxicities were rash and mucositis. Among 42 evaluable glioblastoma patients, 12 (29%) achieved stable disease, but there were no responses, and PFS6 was 13%. Among 16 anaplastic glioma patients, 1 (6%) achieved complete response, 1 (6%) partial response, and 2 (12.5%) stable disease, with PFS6 of 8%. Tumor levels of both drugs were low, and posttreatment tissue in 3 patients showed no reduction in the mTOR target phosphorylated (phospho-)S6(S235/236) but possible compensatory increase in phospho-Akt(S473). Presence of EGFR variant III, phospho-EGFR, and EGFR amplification did not correlate with survival, but patients with elevated phospho-extracellular signal-regulated kinase or reduced phosphatase and tensin homolog protein expression had decreased progression-free survival at 4 months.

CONCLUSION: Because of increased toxicity, the maximum tolerated dosage of temsirolimus in combination with erlotinib proved lower than expected. Insufficient tumor drug levels and redundant signaling pathways may partly explain the minimal antitumor activity noted.

KEYWORDS: anaplastic glioma, clinical trial, epidermal growth factor, erlotinib, glioblastoma, temsirolimus

PMID: 24470557 [PubMed - in process] PMCID: PMC3956354 [Available on 2015/4/1]

LinkOut - more resources



[Display Settings:](#) Abstract[Send to:](#) [J Neurooncol](#), 2014 Apr 3. [Epub ahead of print]

Results of nimotuzumab and vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood.

[Massimino M¹](#), [Biaassoni V](#), [Miceli R](#), [Schiavello E](#), [Warmuth-Metz M](#), [Modena P](#), [Casanova M](#), [Pecori E](#), [Giangaspero F](#), [Antonelli M](#), [Buttarelli FR](#), [Potepan P](#), [Pollo B](#), [Nunziata R](#), [Spreafico F](#), [Podda M](#), [Anichini A](#), [Clerici CA](#), [Sardi I](#), [De Cecco L](#), [Bode U](#), [Bach F](#), [Gandola L](#).

Author information

Abstract

Radiotherapy is the only treatment definitely indicated for diffuse pontine gliomas (DIPG). Findings on the role of EGFR signaling in the onset of childhood DIPG prompted the use of nimotuzumab, an anti-EGFR monoclonal antibody. Assuming a potential synergy with both radiotherapy and vinorelbine, a pilot phase 2 protocol was launched that combined nimotuzumab with concomitant radiation and vinorelbine. An amendment in July 2011 introduced re-irradiation at relapse. The primary endpoint for first-line treatment was objective response rate (CR + PR + SD) according to the RECIST. This report concerns the outcome of this strategy as a whole. Vinorelbine 20 mg/m² was administered weekly, with nimotuzumab 150 mg/m² in the first 12 weeks of treatment; radiotherapy was delivered from weeks 3 to 9, for a total dose of 54 Gy. Vinorelbine 25 mg/m² and nimotuzumab were given every other week thereafter until the tumor progressed or for up to 2 years. Re-irradiation consisted of 19.8 Gy, fractionated over 11 days. Baseline and latest MRIs were assessed blindly by an outside neuroradiologist. Twenty five children (mean age 7.4 years) were enrolled as of August 2009 (median follow-up 29 months). A response was observed in 24/25 patients (96 %). The nimotuzumab/vinorelbine combination was very well tolerated, with no acute side-effects. Eleven of 16 locally-relapsing patients were re-irradiated. One-year PFS and OS rates were 30 ± 10 % and 76 ± 9 %, respectively; 2-year OS was 27 ± 9 %; the median PFS and OS were 8.5 and 15 months, respectively. This strategy generated interesting results and warrants further investigation.

PMID: 24696052 [PubMed - as supplied by publisher]

LinkOut - more resources

PubMed Commons

[PubMed Commons home](#) 0 comments[How to join PubMed Commons](#)

Display Settings: Abstract

Send to:

Cancer Immunol Immunother. 2013 Sep;62(9):1499-509. doi: 10.1007/s00262-013-1453-3. Epub 2013 Jul 2.

Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma.

Vik-Mo EO¹, Nyakas M, Mikkelsen BV, Moe MC, Due-Tønnesen P, Suso EM, Sæbøe-Larssen S, Sandberg C, Brinchmann JE, Helseth E, Rasmussen AM, Lote K, Aamdal S, Gaudernack G, Kvalheim G, Langmoen IA.

Author information

Abstract

BACKGROUND: The growth and recurrence of several cancers appear to be driven by a population of cancer stem cells (CSCs). Glioblastoma, the most common primary brain tumor, is invariably fatal, with a median survival of approximately 1 year. Although experimental data have suggested the importance of CSCs, few data exist regarding the potential relevance and importance of these cells in a clinical setting.

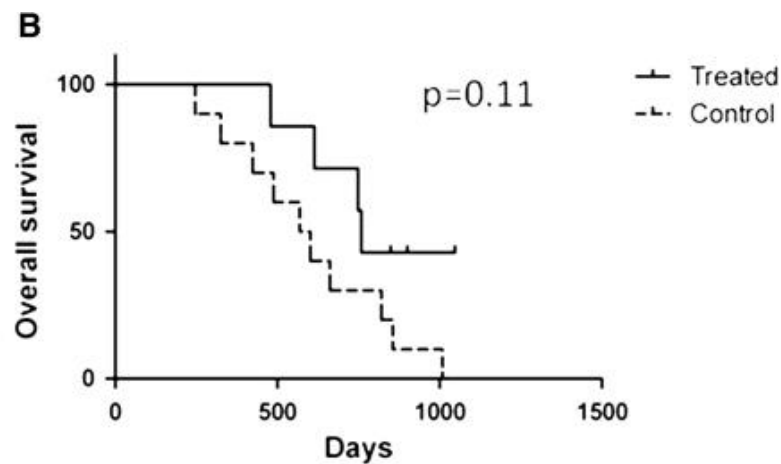
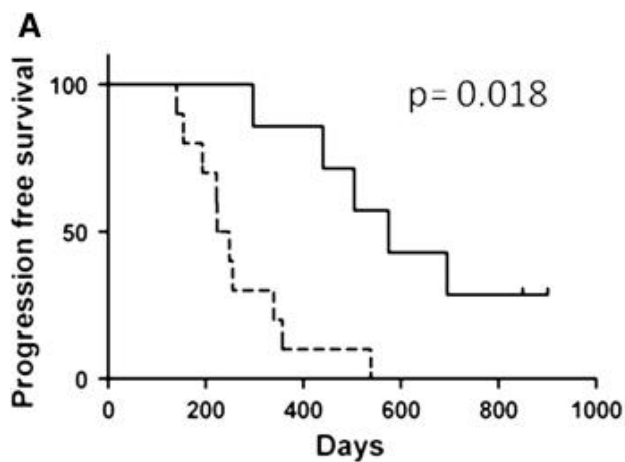
METHODS: We here present the first seven patients treated with a dendritic cell (DC)-based vaccine targeting CSCs in a solid tumor. Brain tumor biopsies were dissociated into single-cell suspensions, and autologous CSCs were expanded in vitro as tumorspheres. From these, CSC-mRNA was amplified and transfected into monocyte-derived autologous DCs. The DCs were aliquoted to 9-18 vaccines containing 10(7) cells each. These vaccines were injected intradermally at specified intervals after the patients had received a standard 6-week course of post-operative radio-chemotherapy. The study was registered with the ClinicalTrials.gov identifier NCT00846456.

RESULTS: Autologous CSC cultures were established from ten out of eleven tumors. High-quality RNA was isolated, and mRNA was amplified in all cases. Seven patients were able to be weaned from corticosteroids to receive DC immunotherapy. An immune response induced by vaccination was identified in all seven patients. No patients developed adverse autoimmune events or other side effects. Compared to matched controls, progression-free survival was 2.9 times longer in vaccinated patients (median 694 vs. 236 days, $p = 0.0018$, log-rank test).

CONCLUSION: These findings suggest that vaccination against glioblastoma stem cells is safe, well-tolerated, and may prolong progression-free survival.

PMID: 23817721 [PubMed - indexed for MEDLINE] PMID: PMC3755221 [Free PMC Article](#)

Images from this publication. [See all images \(3\)](#) [Free text](#)



C

	Control	Treated	p-value
Age, mean	55.9	56.2	0.7
ECOG, mean	1	1	0.4
EORTC treatment	All	All	1
Preopr. tumorvolume, cm ³ , mean	16.6	15.8	0.9
Postopr. tumorvolume, cm ³ , mean	1.3	0.4	0.1
Localization (L=left, R=right)	6L, 4R	4L, 3R	0.9
Progression free survival, days, median	236	694	0.0018
Overall survival	585	759	0.11

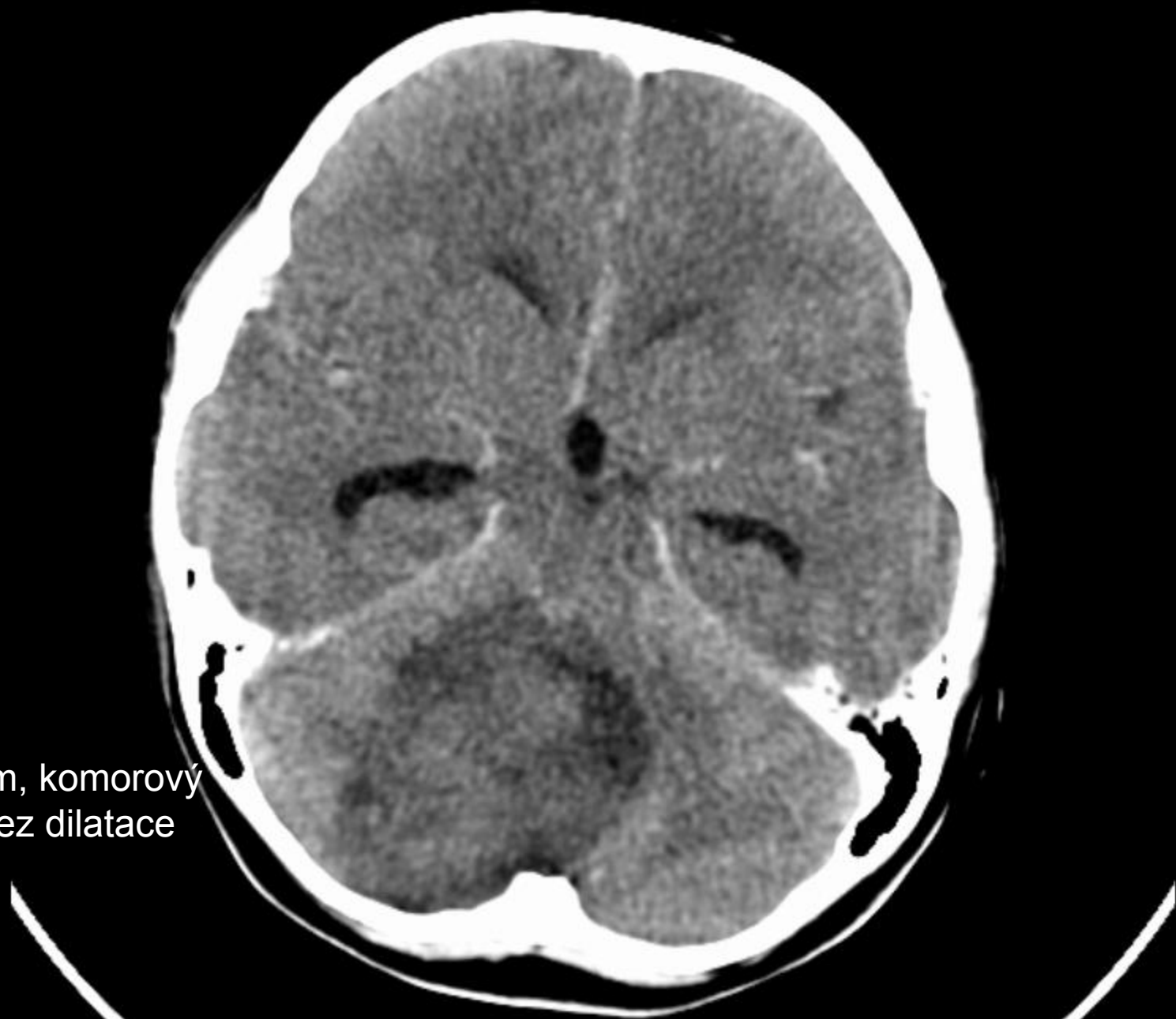
Děti :

	Relativní incidence	Věk (roky)
<u>Astrocytomy, low-grade</u> , z toho: – supratentoriální lokalizace – infratentoriální lokalizace	35 % 13 % 22 %	2–10 >6 2–10
<u>Astrocytomy, high-grade</u> , (anaplastický astrocytom a multiformní glioblastom)	8 %	<1, >6
<u>Nádory mozkového kmene</u>	8 %	3–9
<u>Oligodendrogliom</u>	2 %	<6
<u>Meduloblastom</u> a další nádory embryonální histologie (supratentoriální primitivní neuroektodermální nádor, PNET, a atypický teratoid/rhabdoidní nádor, AT/RT);	20 %	1–10
<u>Ependyom</u> , z toho: – supratentoriální lokalizace – infratentoriální lokalizace	8–10 % 5 % 3 %	>6 1–5
<u>Kraniofaryngeom</u>	7 %	8–14
Nádory glandula pinealis a germinální nádory CNS	4 %	<2, >6
Nádory plexus choroideus	2 %	<1
Další: např. gangliogliom , DNET , centrální neurocytom, meningeom etc.	< 2%	

	Relativní incidence	Věk (roky)
<u>Astrocytomy, low-grade,</u> z toho: – supratentoriální lokalizace – infratentoriální lokalizace	35 % 13 % 22 %	2–10 >6 2–10
Astrocytomy, high-grade, (anaplastický astrocytom a multiforní glioblastom)	8 %	<1, >6
<u>Nádory mozkového kmene</u>	8 %	3–9
Oligodendrogliom	2 %	<6
<u>Meduloblastom</u> a další nádory embryonální histologie (supratentoriální primitivní neuroektodermální nádor, PNET, a atypický teratoid/rhabdoidní nádor, AT/RT);	20 %	1–10
<u>Ependyom,</u> z toho: – supratentoriální lokalizace – infratentoriální lokalizace	8–10 % 5 % 3 %	>6 1–5
<u>Kraniofaryngeom</u>	7 %	8–14
Nádory glandula pinealis a germinální nádory CNS	4 %	<2, >6
Nádory plexus choroideus	2 %	<1
Další: např. gangliogliom, DNET, centrální neurocytom, meningeom etc.	< 2%	

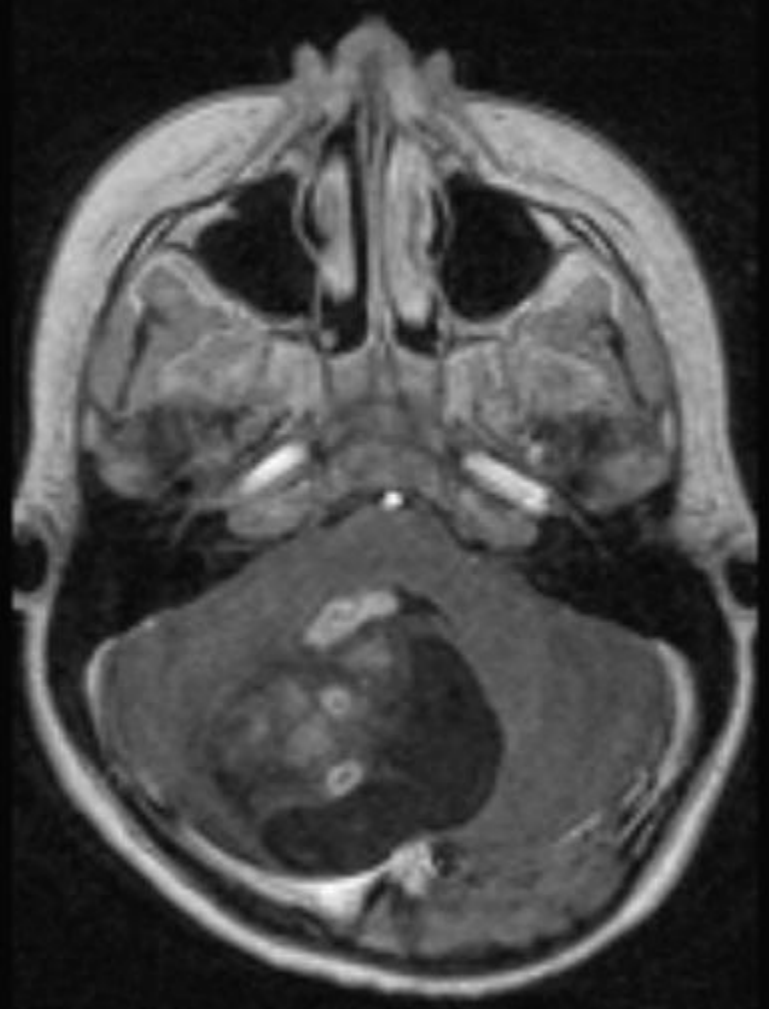
- **low-grade astrocytomy (WHO gr. 1 a WHO gr. 2):**
- – 30–40 % primárních nádorů CNS u dětí; **nejčastější jsou low-grade astrocytomy mozečku**, tvoří 20–35 % všech nádorů zadní jámy dětí; **supratentoriální nádory** postihují především optické dráhy, hypothalamus, hemisféry; astrocytomy míchy tvoří méně než v 5 % případů primárních nádorů CNS dětí
- – **chirurgická resekce je první metodou volby a 5-leté celkové přežití je 95–100 % u kompletně resekovaných nádorů**
- – u inkompletně resekovaných **asymptomatických nádorů** je dítě obvykle pouze pečlivě sledováno a další **léčebná intervence je indikována v čase klinické nebo rentgenologické progresy**
- – **supratentoriální středočárové, thalamicke či diencefalické nádory převažují u dětí pod 5 let věku, jsou povětšinou radikálně neresekovatelné a symptomatické**, tyto děti mohou profitovat z **chemoterapeutických režimů** (vinkristin/karboplatina/temozolomid; vinblastin), 5-letý EFS je cca 30–40 %
- – postižení optické dráhy nalzáme u dětí s NF-1
- – **radioterapie musí být velmi uvážlivě zvažována** (rizika její pozdí toxicity, ev. i její přispění ke konverzi v *high-grade* nádor), mohou z ní profitovat starší, symptomatické děti s inoperabilními nádory v hlubokých strukturách CNS

- 6,5 letá dívka, přichází na ambulanci LPPP, anamnéza bolestí hlavy asi 4 měsíční, viděna před měsícem spádovým dětským neurologem, bez ložiskového nálezu, vydávkován Peritol
- nyní hlava bolí denně, spavější, po ránu zvrací, točení hlavy
- oční negativní
- neurologie: bez pyramidových a patol. cerebelárních jevů, na končetinách normotonus, normální neurol. nález
- pro celkovou deterioraci v čase domluveno CT mozku nativně

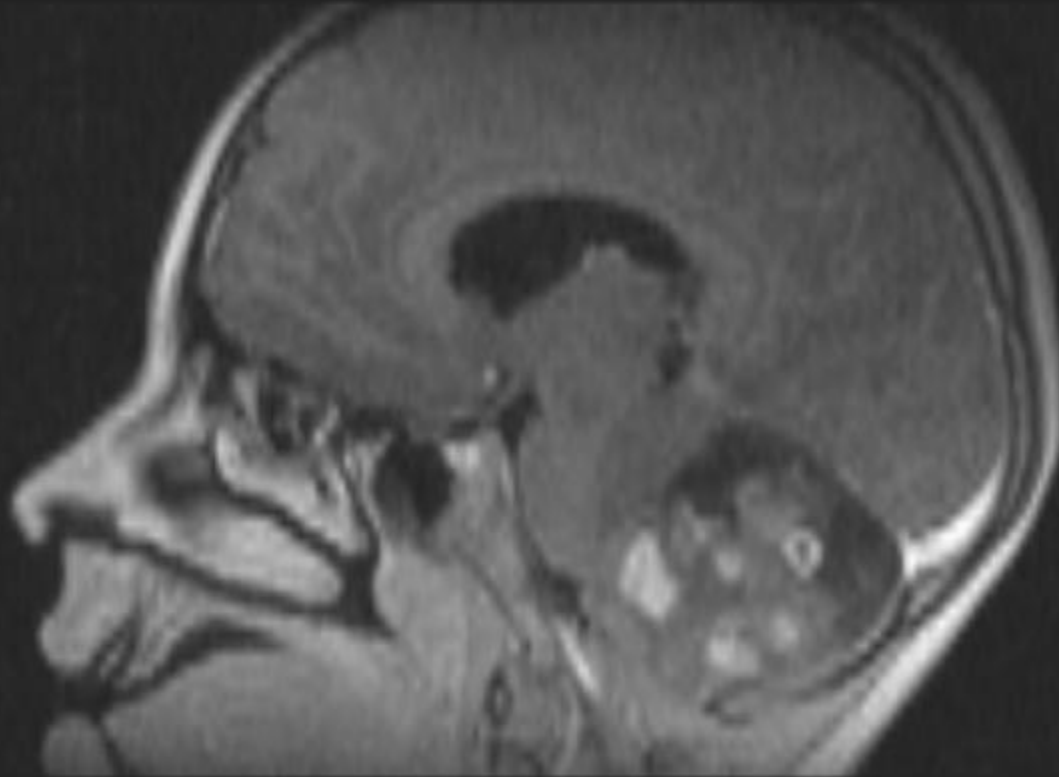


6,5 x 5 cm, komorový systém bez dilatace

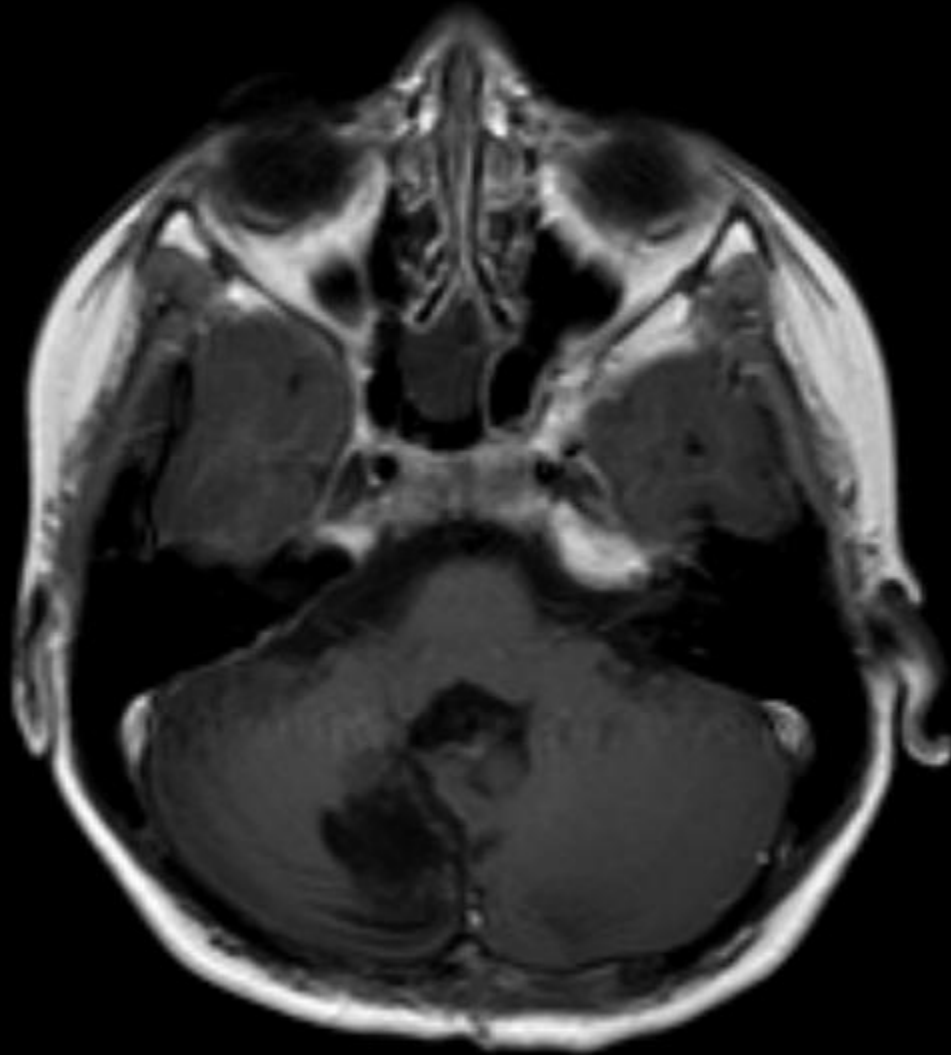
AP



PH

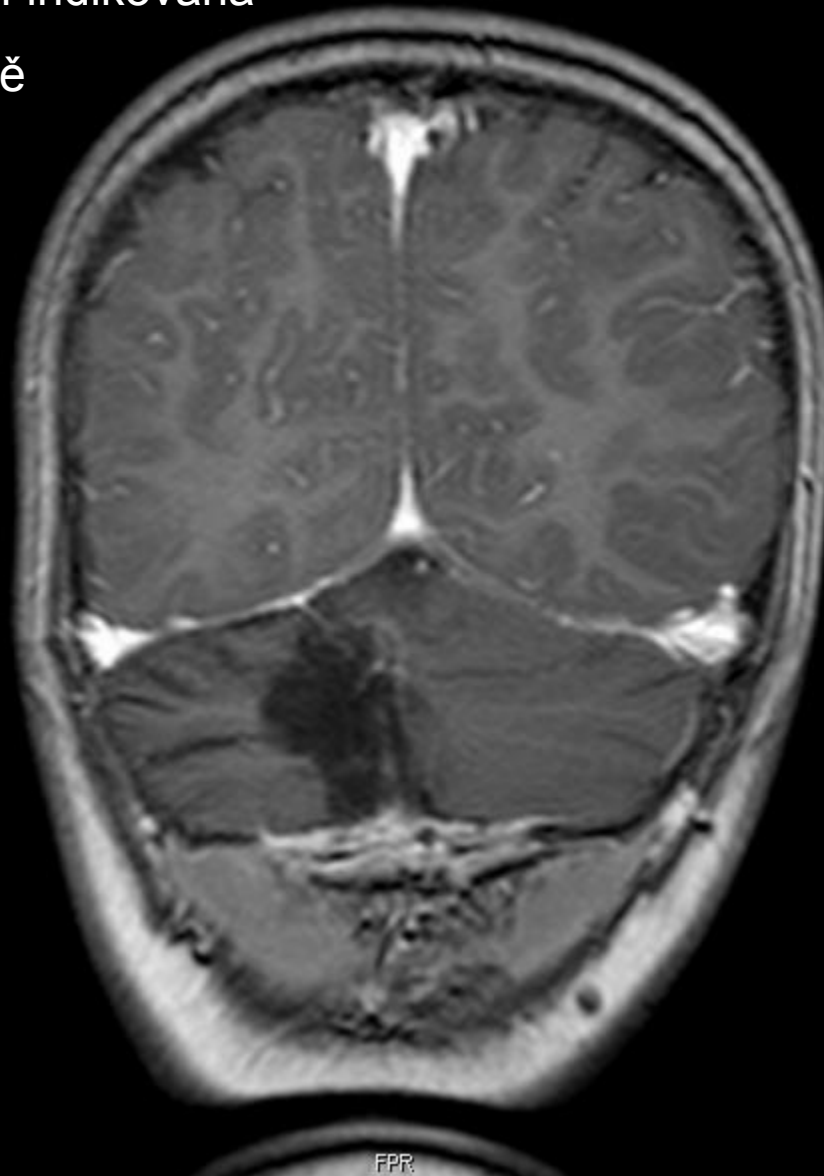


AFL

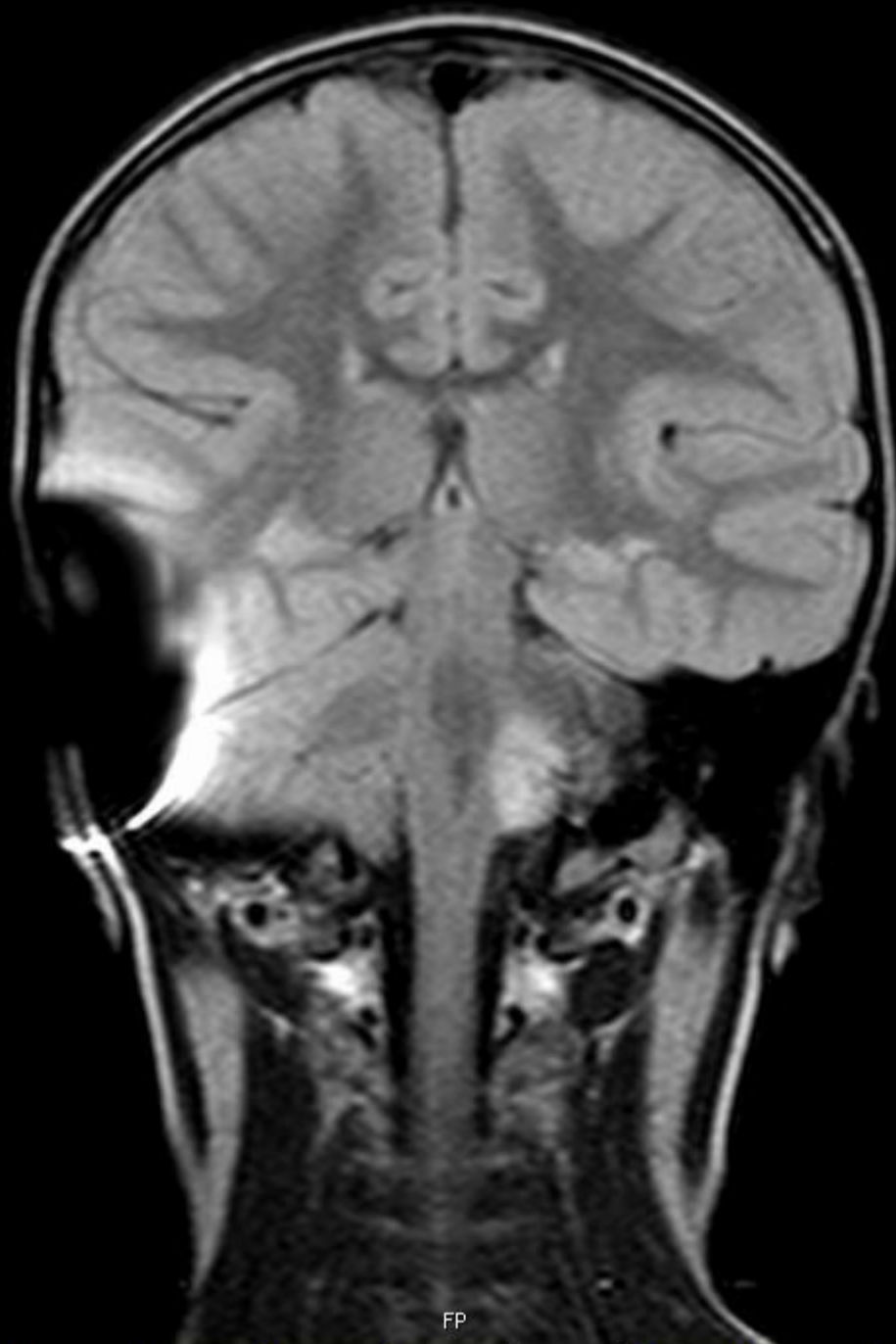


PHR

radikální chirurgická resekce
pilocytární astrocytom gr 1
adjuvantní léčba není indikována
sledování ambulantně



- 4-letá dívka, půl roku pozorují rodiče natačení hlavy, zhoršený visus, zvracela snad přechodně při viroinfektu
- oční- myopie, oční pozadí negativní, dopor. kontroly
- při kontrole již nystagmus, neurologické vyšetření popisuje svalovou hypotonii, indikováno CT mozku



nádor dolního kmene se solidní a
cystickou porcí, která prominuje do
mostomozečkového koutu vlevo

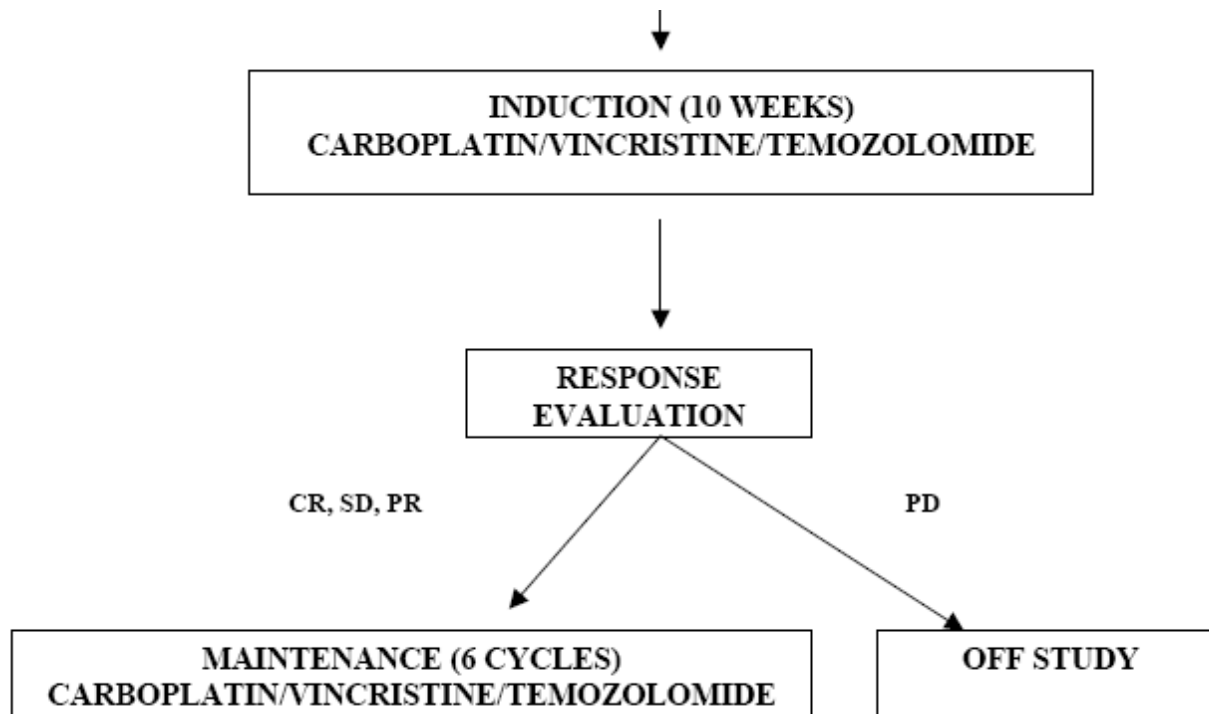
V-P shunt

parciální resekční výkon v druhé době

fibrilární astrocytom gr 2

adjuvantní léčba chemoterapií
VCR/karboplatina/temozolomid

(pro symptomatické/progredující LGG)



- opakovaná alergická reakce na karboplatinu
- proto přechod na podávání vinblastinu 1x týdnů (až 52 týdnů léčby)
- indukční chemoterapií částeční zmenšení nádoru (PR), na udržovací léčbě již bez další velikostní změny, cílem je stabilizace nemoci low dose chemoterapií

- 2,5 letá dívka, pozoruje předměty zblízka, mamince se zdá, že „kmitá očima“
- vyloučena krátkozrakost, dg rotatorický nystagmus, patologický VEP svědčí pro lézi zrakové dráhy či nemožnost fixace, EEG norma
- oční pozadí v normě
- hraniční makrocefalie
- doporučeno MR

objemný nádor přední
a střední jámy lební
postuhující chiasma
opticum, vs
optochiasmatický
gliom, nebioptován

V-P shunt při ICH

léčba low dose
chemoterapií

indukcí dosaženo PR

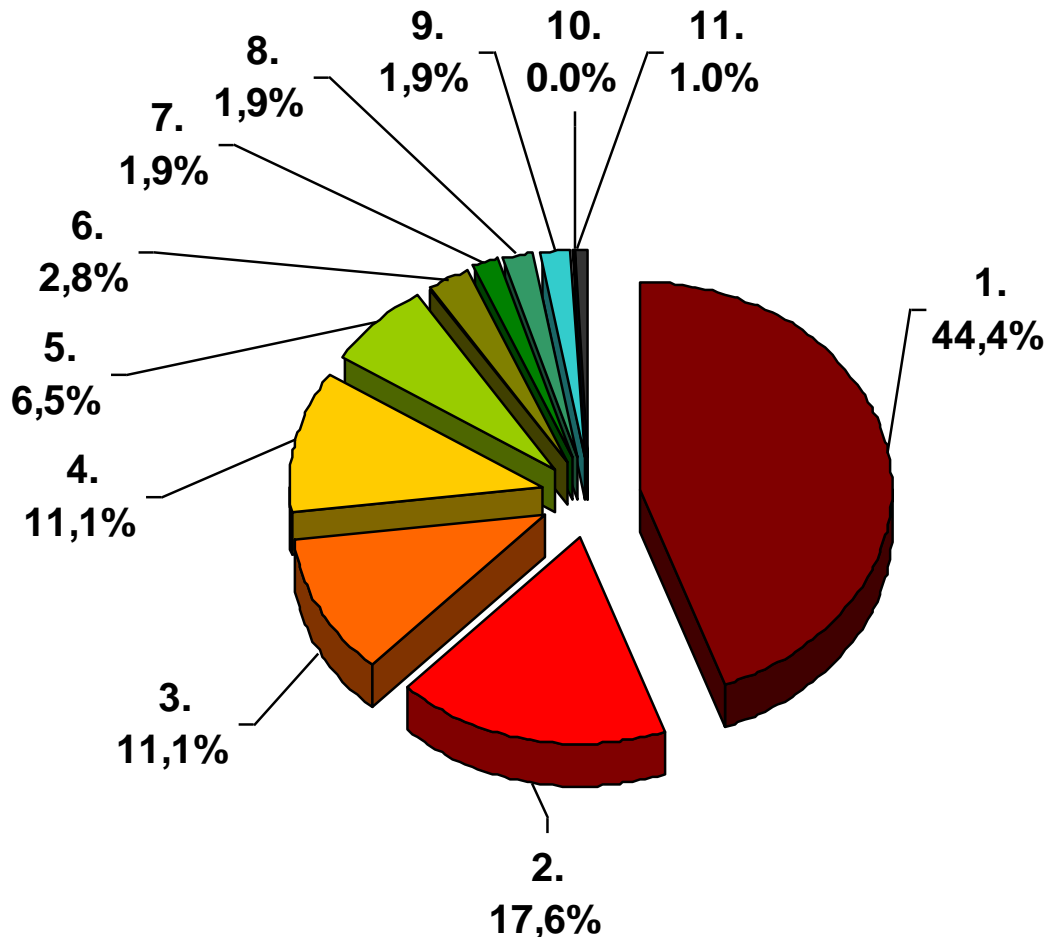
stabilní nemoc na
udržovací léčbě

biopsie (malfunkce VP
shuntu): pilocytický
astocytom, gr 1



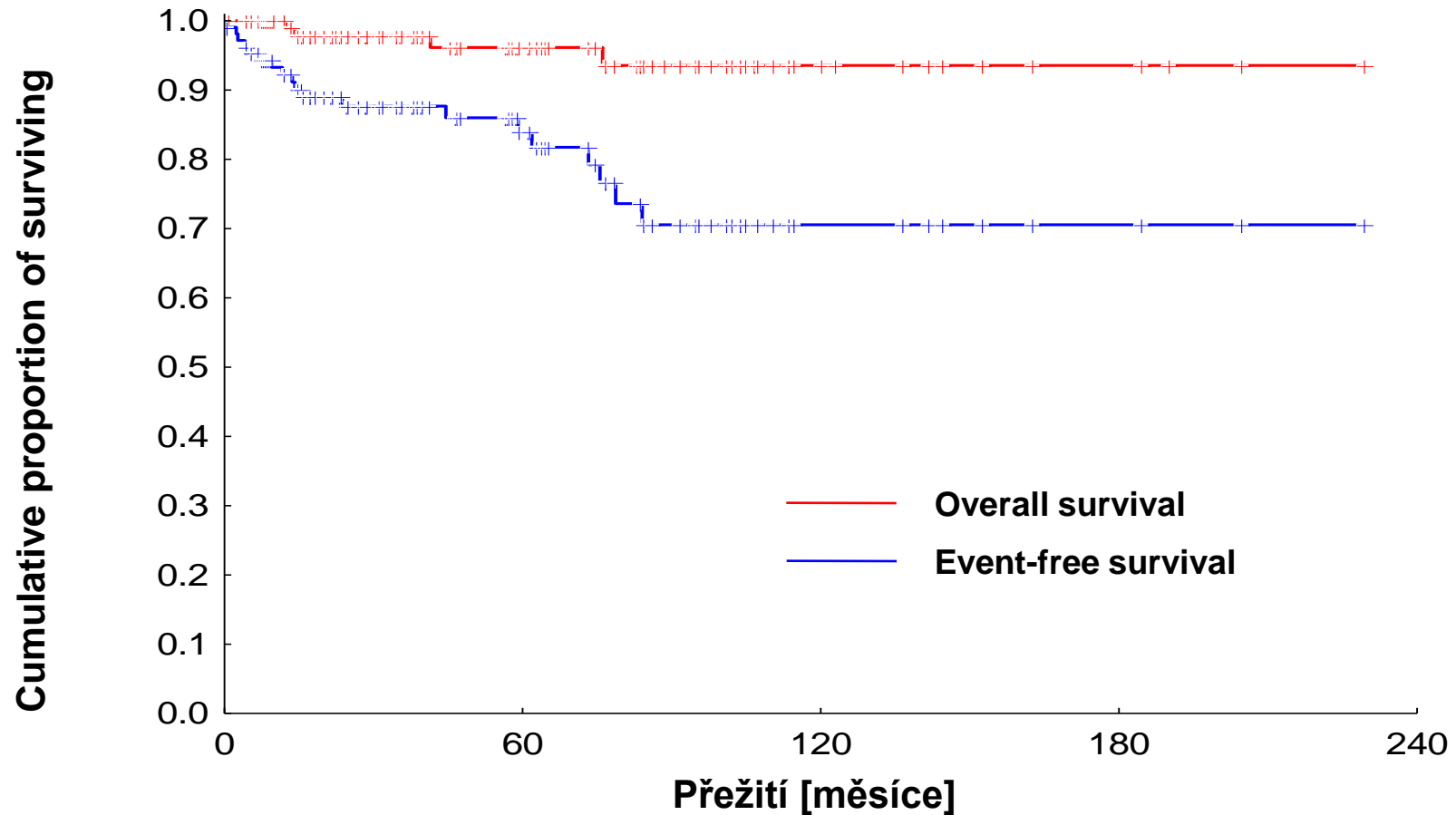
LGG, KDO, 108 pacientů

Kombinace léčebných modalit



1.	Pouze resekce
2.	Resekce + chemoterapie
3.	Resekce + Chemo + XRT
4.	Follow-up pouze
5.	Resekce + XRT
6.	Chemoterapie
7.	Resekce + XRT + gamanůž
8.	Resekce + Chemo + gama
9.	Resekce + gamanůž
10.	XRT
11.	Nepřesná data

LGG, KDO, 108 pacientů

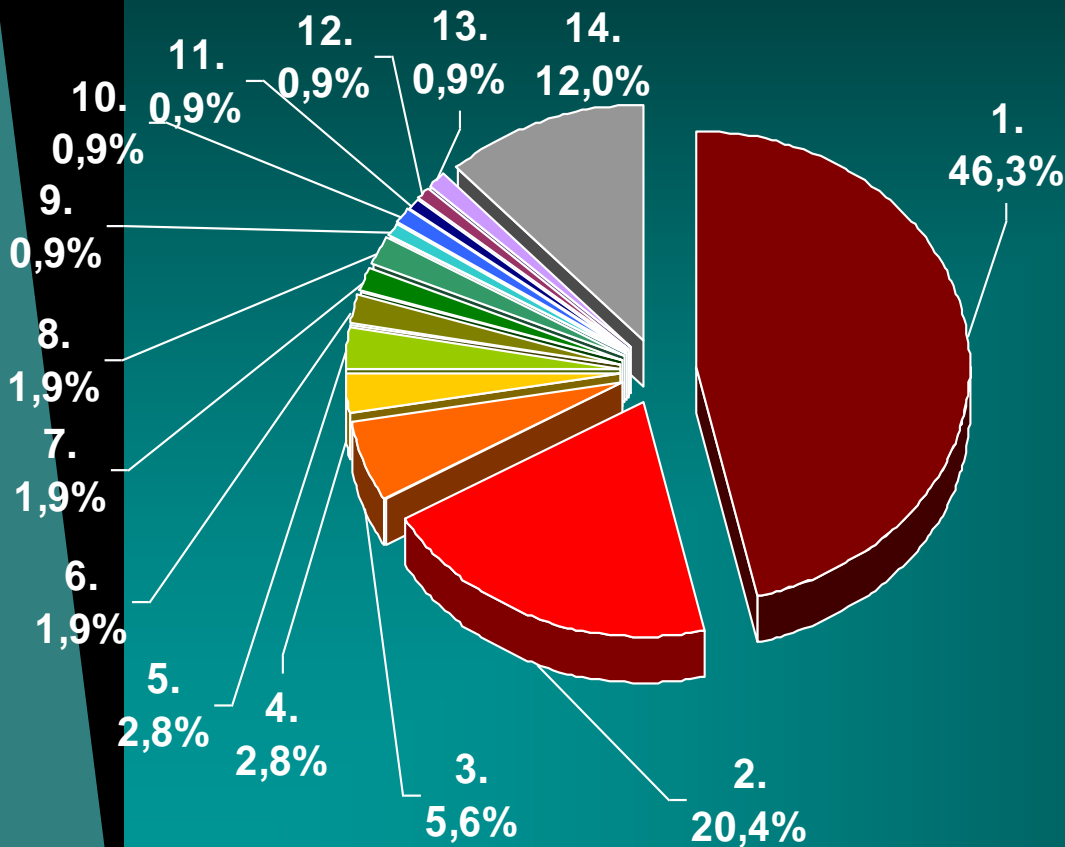


3-year OS = 97.8%, 5-year OS = 96.2%

3-year EFS = 87.6%, 5-year EFS = 83.8%

Populace pacientů II (N=108)

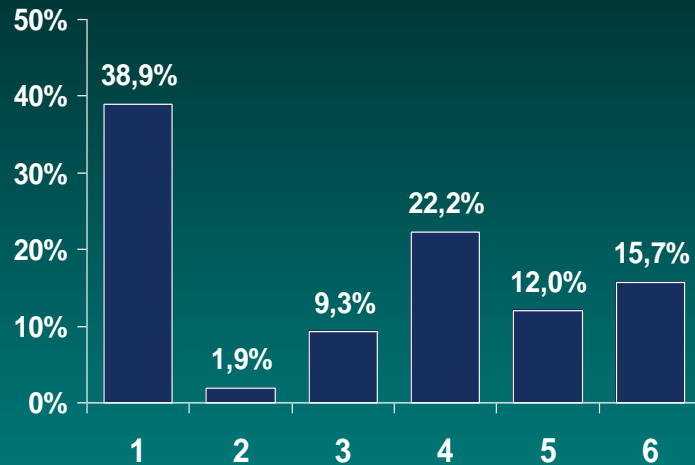
Histologické subtypy



1.	Pilocyctický astrocytom
2.	Fibrilární astrocytom
3.	Oligodendrogliom
4.	Pilocyctický / Fibrilární astrocytom
5.	Subependymální obrovskobuněčný a.
6.	Oligoastrocytom
7.	Gliomy optiku
8.	Gemistocytický astrocytom
9.	Protoplasmický astrocytom
10.	Desmoplastický astrocytom
11.	Astrocytoma (bez bližší specifikace)
12.	Gangliogliom
13.	Fibrilární / Pilocyctický / Protoplasmický a. (smíšený typ)
14.	neznámo (nebioptováno)

Populace pacientů IV (N=108)

Rozsah resekce



1.	Kompletní resekce
2.	Téměř kompletní resekce
3.	Subtotální resekce
4.	Částečná resekce
5.	Biopsie
6.	Nejednoznačně specifikováno

Lokalizace

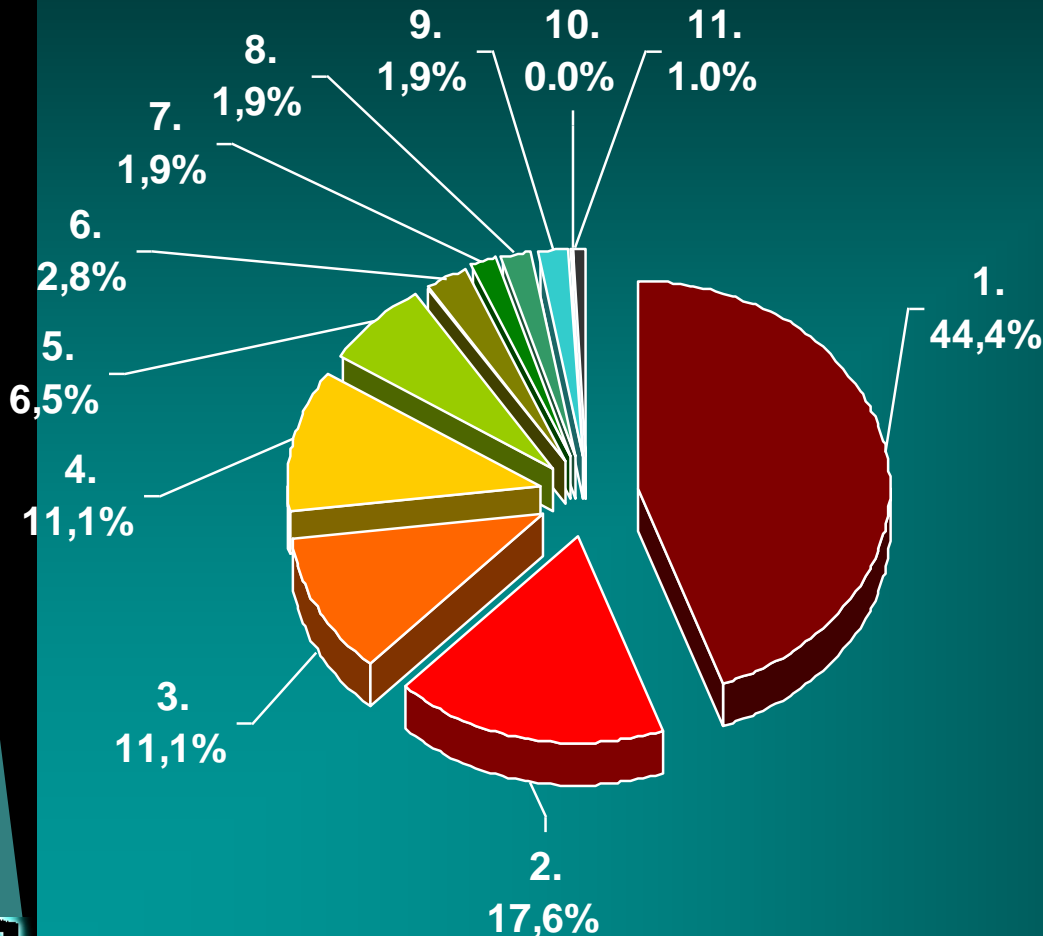


1.	Hemisféry
2.	Mozeček/zadní jáma
3.	Thalamus, střední mozek
4.	Mícha
5.	Hypothalamus, optický trakt
6.	Lokálně pokročilý, metastatický



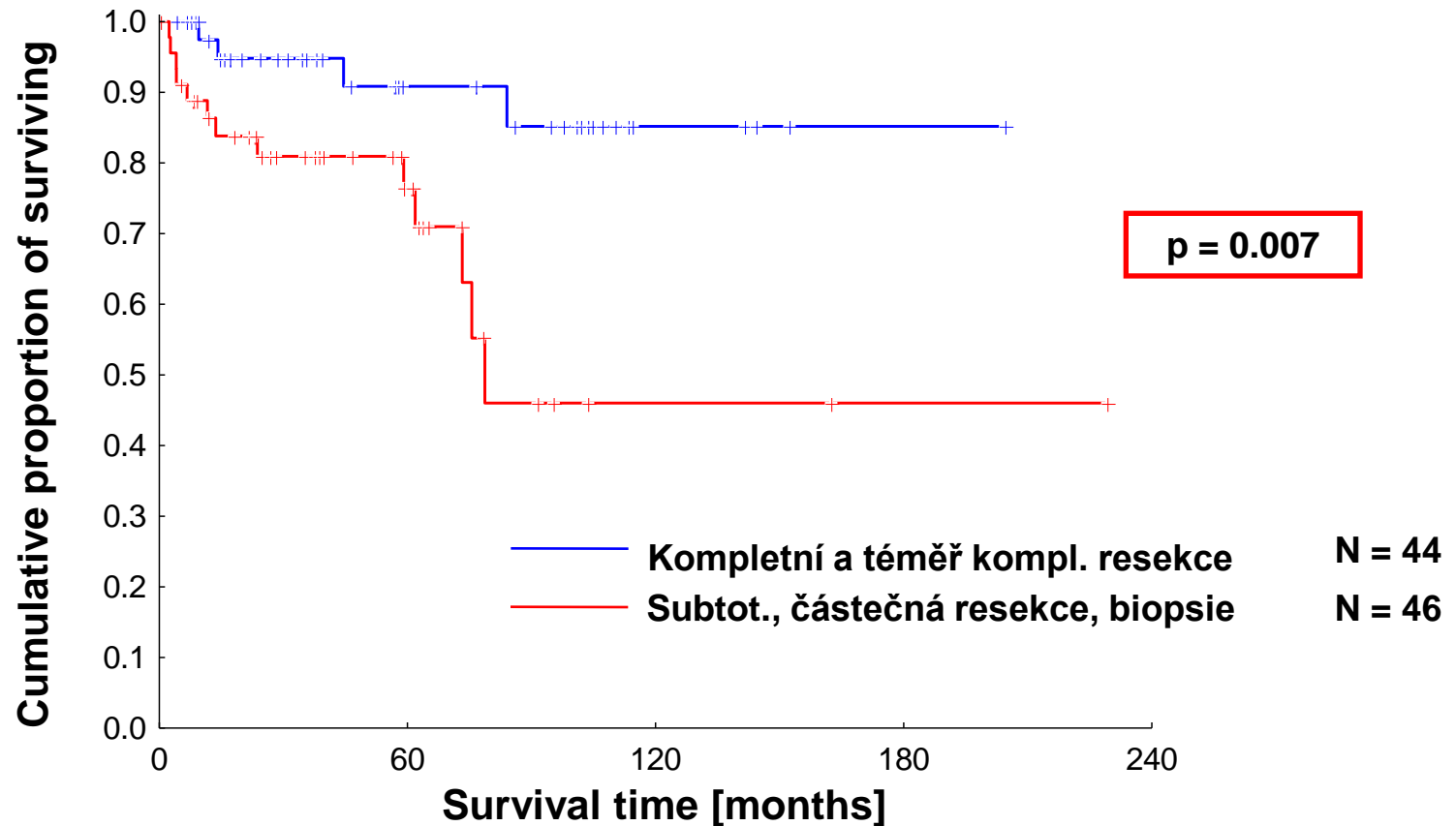
Populace pacientů V (N=108)

Kombinace léčebných modalit



1.	Pouze resekce
2.	Resekce + chemoterapie
3.	Resekce + Chemo + XRT
4.	Follow-up pouze
5.	Resekce + XRT
6.	Chemoterapie
7.	Resekce + XRT + gamanůž
8.	Resekce + Chemo + gama
9.	Resekce + gamanůž
10.	XRT
11.	Nepřesná data

Přežití bez události (EFS) dle rozsahu resekce



Median EFS for total and near-total category : cannot be estimated

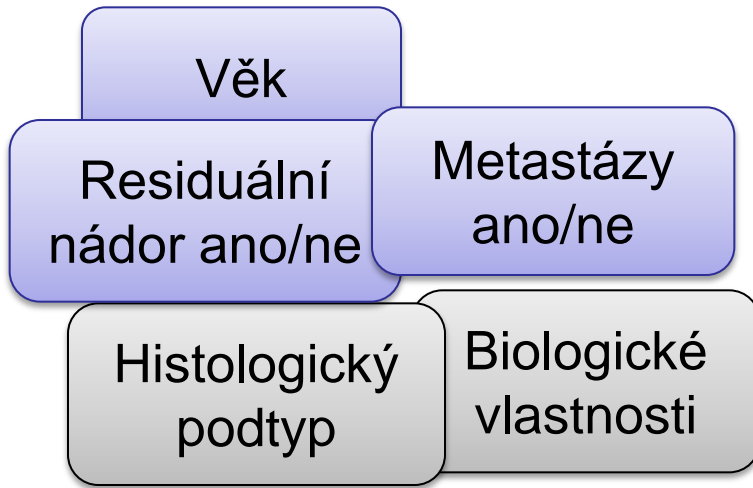
Median EFS for subtotal, partial and biopsy category : 77.4 months

	Relativní incidence	Věk (roky)
<u>Astrocytomy, low-grade</u> , z toho:	35 %	2–10
– supratentoriální lokalizace	13 %	>6
– infratentoriální lokalizace	22 %	2–10
Astrocytomy, high-grade , (anaplastický astrocytom a multiformní glioblastom)	8 %	<1, >6
<u>Nádory mozkového kmene</u>	8 %	3–9
Oligodendrogliom	2 %	<6
Meduloblastom a další nádory embryonální histologie (supratentoriální primitivní neuroektodermální nádor, PNET, a atypický teratoid/rhabdoidní nádor, AT/RT);	20 %	1–10
<u>Ependymom</u> , z toho:	8–10 %	>6 1–5
– supratentoriální lokalizace	5 %	
– infratentoriální lokalizace	3 %	
<u>Kraniofaryngeom</u>	7 %	8–14
Nádory glandula pinealis a germinální nádory CNS	4 %	<2, >6
Nádory plexus choroideus	2 %	<1
Další: např. gangliogliom , DNET , centrální neurocytom, meningeom etc.	< 2%	

Meduloblastom (WHO gr. 4):

- 15–20 % všech nádorů CNS dětí, vyrůstá z mozečku, tvoří až 40 % všech infratentoriálních nádorů CNS dětí
- maligní nádor embryonální histologie
- vrchol výskytu kolem 4. – 6. roku života
- možnost leptomeningeálního šíření (M+ onemocnění) u přibližně třetiny případů
- vzácně i extraneurální metastázy (<2 % případů, postižení skeletu, kostní dřeně, jater, plic)
- standardní riziko(SR): dítě straší tři let po totální či „téměř“ totální resekci a bez metastatického postižení
- vysoké riziko: pacient nesplňující všechna kritéria pro onemocnění standardního rizika
- 5–leté bezpříznakové přežití (EFS): SR–meduloblastom 70–82 %, HR–meduloblastom: 30–63 %

Klinická stratifikace rizika onemocnění



(Chang et al., 1969)

M0: bez metastáz

M1: mikroskopická diseminace

M2: makroskopické

intrakraniální mts

M3: makroskopické

spinální mts

M4: extraneurální mts

Meduloblastom standardního rizika (SR)

- lokalizované onemocnění (M0)
- úplná, resp. téměř úplná resekce (reziduum <math>< 1,5 \text{ cm}^2</math>)
- dítě starší 3 let (= možnost užít radioterapii)

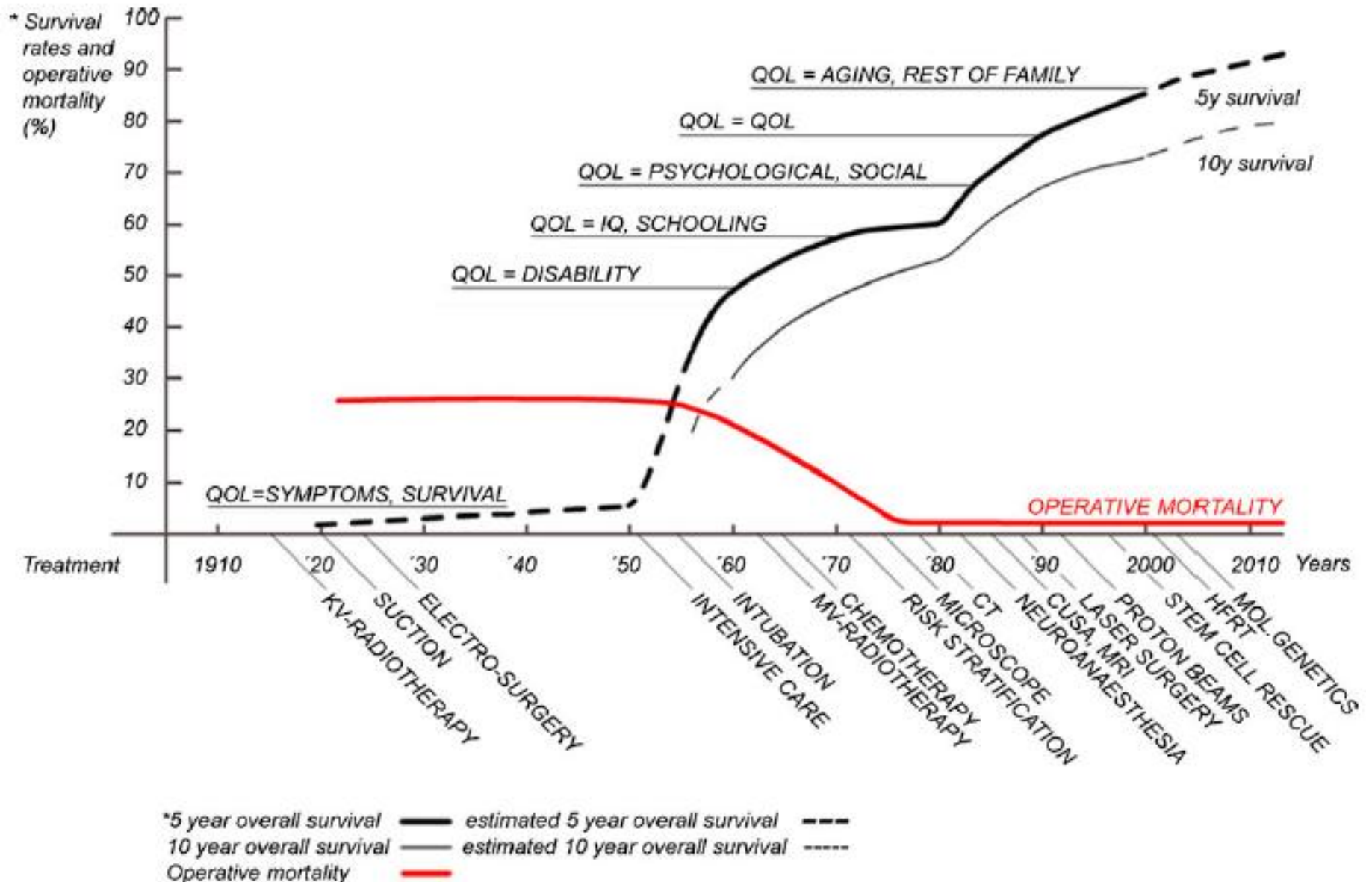
Meduloblastom vysokého rizika (HR)

pacient nesplňující výše uvedená kritéria

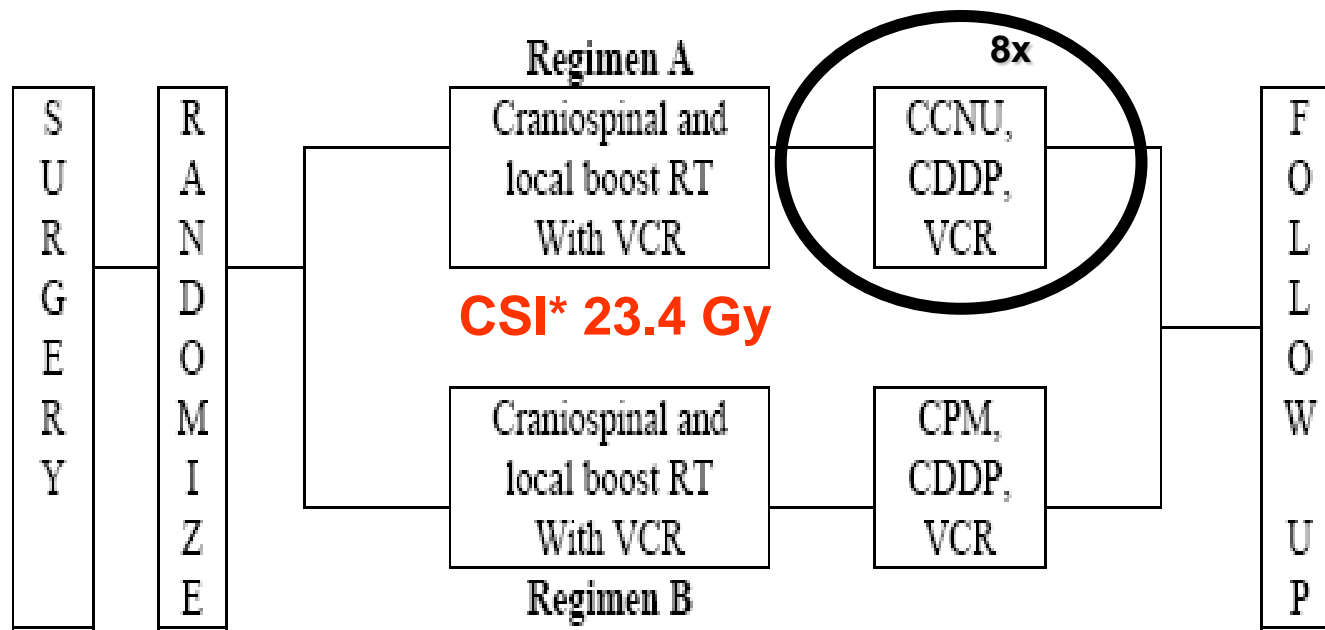
tj. metastázy nebo významný reziduální nádor po operaci

Meduloblastom dětí pod 3 roky

Meduloblastom standardního rizika – pravděpodobnost přežití

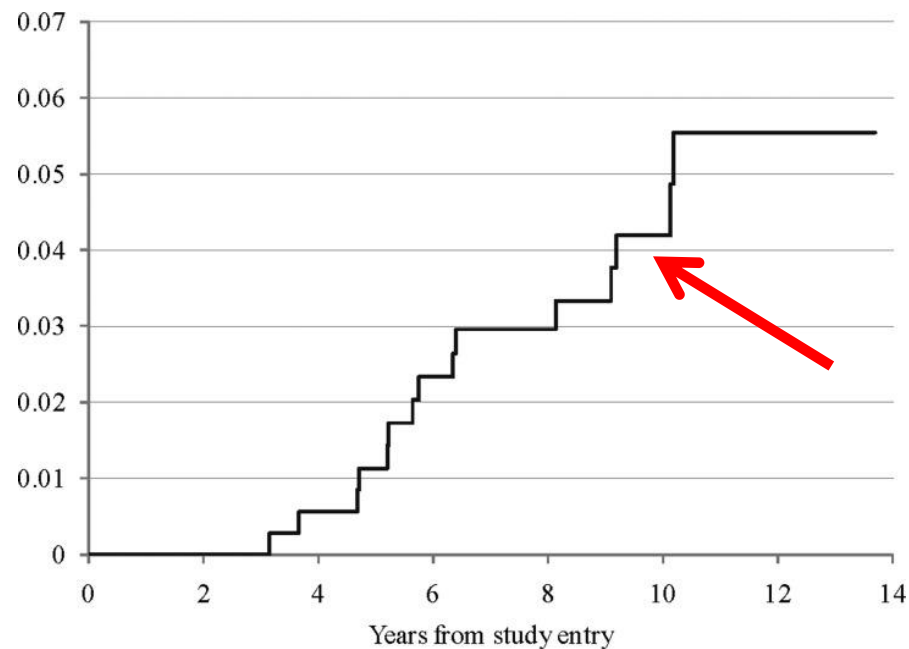
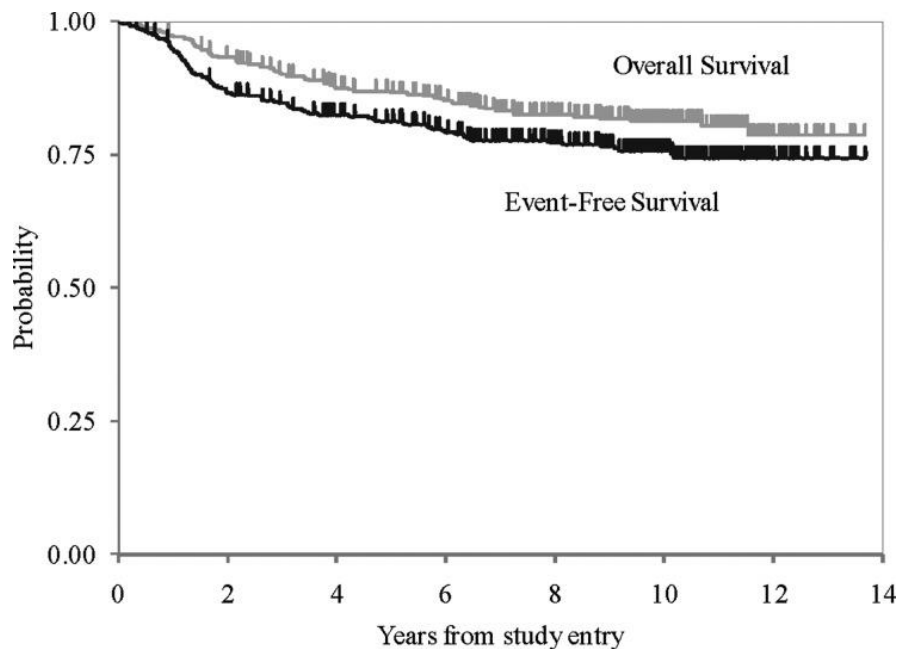


Meduloblastom standardního rizika: CCG A9961



*CSI – kranio–spinální ozáření 23,4 Gy; boost na lůžko tumoru 54 Gy

Meduloblastom standardního rizika: CCG A9961 Sekundární malignity !!!



5- ti a 10-ti leté bezpříznakové přežití (EFS):

$81 \pm 2 \%$ a $75.8 \pm 2.3 \%$

5- ti a 10-ti leté celkové přežití (OS):

$87 \pm 1.8 \%$ a $81.3 \pm 2.1 \%$

Incidence sekundárních malignit v 10-letech od diagnózy: 4.2 % (1.9-6.5 %)

Meduloblastom standardního rizika: CCG A9961 Ototoxicita !!!

TABLE II. Children's Cancer Group Toxicity and Complications Criteria

	Grade 1 (mild)	Grade 2 (moderate)	Grade 3 (severe)	Grade 4 (unacceptable)
Hearing loss				
Objective	20–40 db loss >4kHz	>40 db loss >4kHz	>40 db loss 2 kHz	>40 db loss <2kHz
Subjective	Loss on audiometry only	Tinnitus, soft speech	Loss correctable with hearing aid	Deafness not correctable
Treatment regimen				
Regimen A	3 (30)	16 (62)	57 (50)	97 (50)
Regimen B	7 (70)	10 (38)	56 (50)	97 (50)
Grade 3/4 objective hearing loss	3/8 patients (38)	14/26 patients (54)	40/113 patients (35)	28/194 patients (14)



Grade 3/4 ototoxicita: 85/341 (25 %)

Další toxicity: porucha růstu, endokrinopatie ...

- **Závažná pozdní toxicita terapie u řady přeživších**
- **Skupina pacientů s progresí / relapsem**

Východiskem, které vede k optimalizaci léčebných postupů, doposud založených na klinických charakteristikách, je poznání molekulární podstaty onemocnění:

- 1) Identifikovat podskupiny s odlišnou prognózou**
- 2) Hledat terče pro tzv. „cílenou“ léčbu**

2000 – 2007

Imunohistochemie, fluorescenční *in situ* hybridizace, qPCR

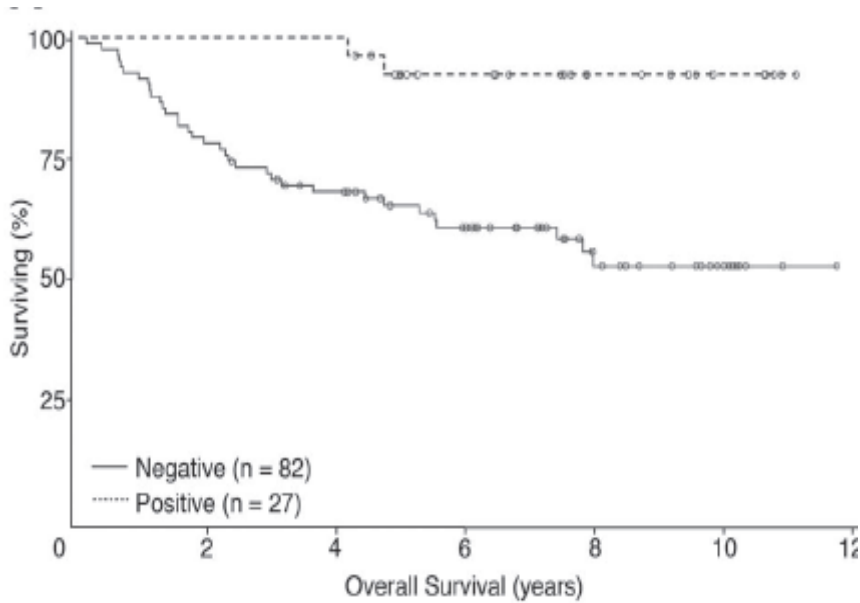
dvě a více nezávislých studií:

- **histopatologická varianta: velkobuněčný meduloblastom, resp. těžká difuzní anaplasi**
- **amplifikace protoonkogenů *MYC: MYCN, MYCC* (FISH, qPCR)**

	Disease feature	Method of detection	Prevalence	Survival (risk-group vs. others)	Statistical analysis	Clinical trial	Cohort age range	Reference
Favourable risk	Wnt/Wg pathway activation (β-catenin nuclear stabilization)	IHC	27/109 (25%)	92% vs 65% (5 year OS)	$p=0.006^m$	PNET3	3 - 16.8 yrs	(Ellison, Onilude et al. 2005)
			10/69 (14%)	100% vs 68% (5 year EFS)	$p=0.03^u$	SJMB96	3.1 – 20.2 yrs	(Gajjar, Chintagum pala et al. 2006)
	Desmoplasia (in infants ≤3yrs)	Histopathological assessment	20/43 (47%)	85% vs 34% (7 year PFS)	$p<0.001^m$	HIT-SKK' 92	<3 yrs	(Rutkowski, Bode et al. 2005)
			17/28 (61%)	53% vs 17% (5 year OS)	NR	CNS9204	<3 yrs	(McManamy, Pears et al. 2007)
Adverse risk	<i>MYC</i> gene amplification	FISH	5/84 (6%)	All dead at 5 yrs**	$p<0.001^m$	PNET3	>3 yrs	(Lamont, McManamy et al. 2004)
		qPCR	5/111 (4.5%)	40% vs 66% (7 year OS)	NS	HIT '91	3 - 18 yrs	(Rutkowski, von Bueren et al. 2007)
	Large-cell / anaplastic Histology	Histopathological assessment	23/116 (20%)	57% vs ~80% (5 year EFS)	$p=0.04^u$	SJMB96	3.1 – 20.2 yrs	(Gajjar, Chintagum pala et al. 2006)
			52/315 (17%)	~55% vs ~75% (5 year OS)	$p=0.024^m$	PNET3	2.7 – 16.4 yrs	(McManamy, Pears et al. 2007)

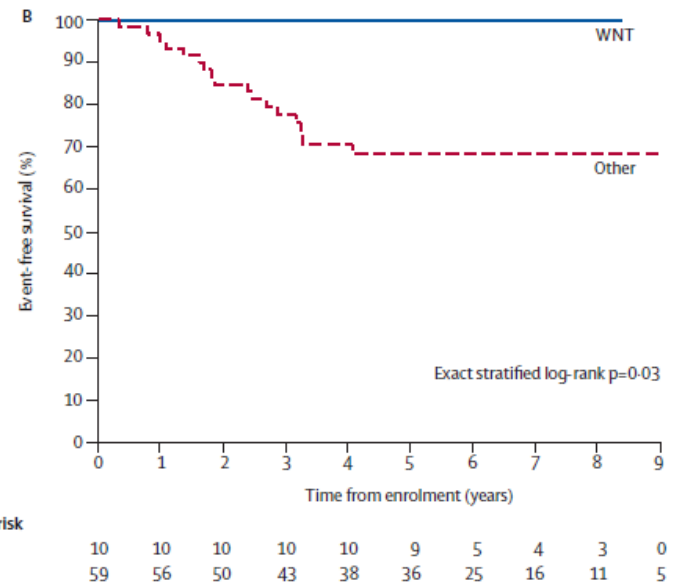
3

jaderná akumulace beta-cateninu (WNT podskupina) imunohistochemie



OS5 = 91,3 %

Ellison DW et al. 2005



OS5 = 100 %

Gajjar A et al. 2006

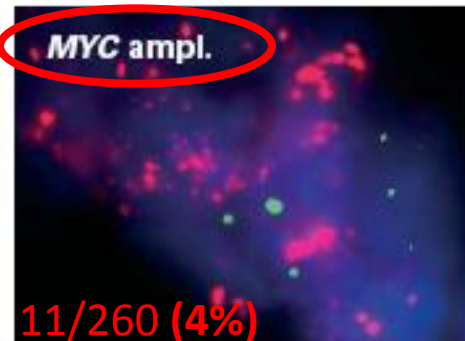
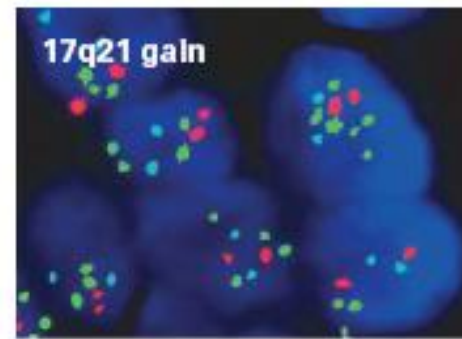
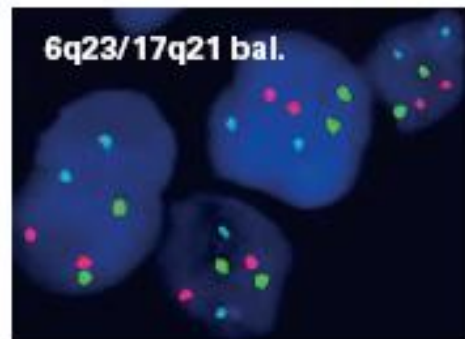
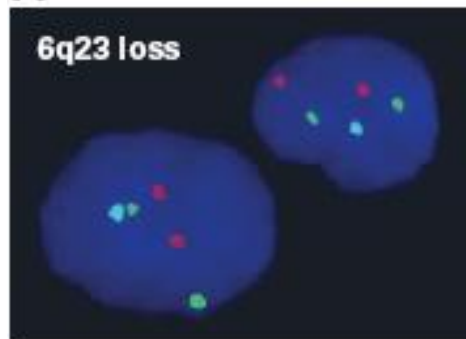
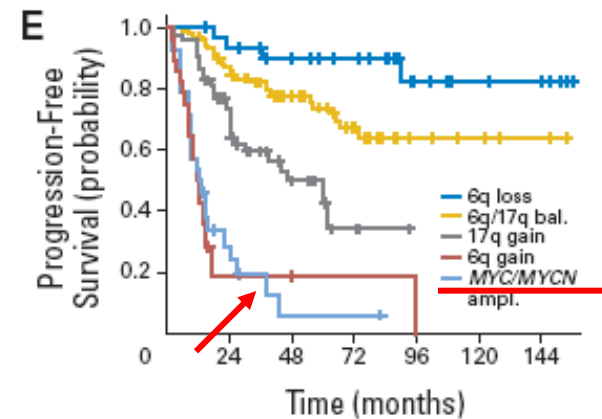
Outcome Prediction in Pediatric Medulloblastoma Based on DNA Copy-Number Aberrations of Chromosomes 6q and 17q and the MYC and MYCN Loci

Stefan Pfister, Marc Remke, Axel Benner, Frank Mentrzyk, Grischa Toedt, Jörg Felsberg, Andrea Wittmann, Frauke Devens, Nicolas U. Gerber, Stefan Joos, Andreas Kulozik, Guido Reifenberger, Stefan Rutkowski, Otmar D. Wiestler, Bernhard Radlwimmer, Wolfram Scheurlen, Peter Lichter, and Andrey Korshunov

VOLUME 27 · NUMBER 10 · APRIL 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT



MYCC/MYCN amplifikován, když u 10 a více % nádorových buněk :

(i) přítomno více jak 8 signálů proby

(ii) nepočitatelné klastry

n = 260

		Patients (n = 260)		Estimated 5-Year OS (%)	95% CI (%)	Log-Rank Test, Adjusted P
Variable	No.	%				
MYC/MYCN						< .001
Amplified	28	11	13	3 to 33		
Not amplified	232	89	77	70 to 83		

2007- dnes

**kvalitativní i kvantitativní pokrok v
technologiích umožňujících celogenomové
analýzy**

**DNA čipy (Affymetrix, Illumina, Agilent): SNP arrays,
aCGH**










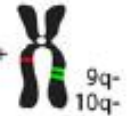
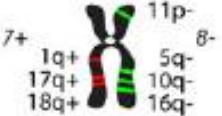
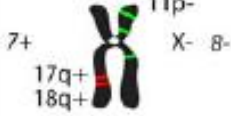
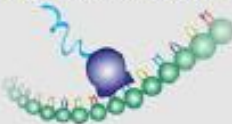
Expresní profilování (Affymetrix etc.)

**Metylační profilování (Illumina's methylation arrays,
450K)**

NGS: nové technologie sekvenování

MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE MEDULOBLASTOMU (2010)

4 molekulární podskupiny

Molecular Subgroups of Medulloblastoma				
CONSENSUS	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Cho (2010)	C6	C3	C1/C5	C2/C4
Northcott (2010)	WNT	SHH	Group C	Group D
Kool (2008)	A	B	E	C/D
Thompson (2006)	B	C', D	E, A	A, C
DEMOGRAPHICS				
Age Group:   				
Gender: ♀ ♂	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀♀	♂♂ : ♀	♂♂ : ♀
CLINICAL FEATURES				
Histology	classic, rarely LCA	desmoplastic/nodular, classic, LCA	classic, LCA	classic, LCA
Metastasis	rarely M+	uncommonly M+	very frequently M+	frequently M+
Prognosis	very good	infants good, others intermediate	poor	intermediate
GENETICS				
	 CTNNB1 mutation	 PTCH1/SMO/SUFU mutation GLI2 amplification MYCN amplification	 i17q MYC amplification	 i17q CDK6 amplification MYCN amplification
GENE EXPRESSION				
	WNT signaling MYC+	SHH signaling MYCN+	Photoreceptor/GABAergic MYC+++	Neuronal/Glutamatergic minimal MYC/MYCN

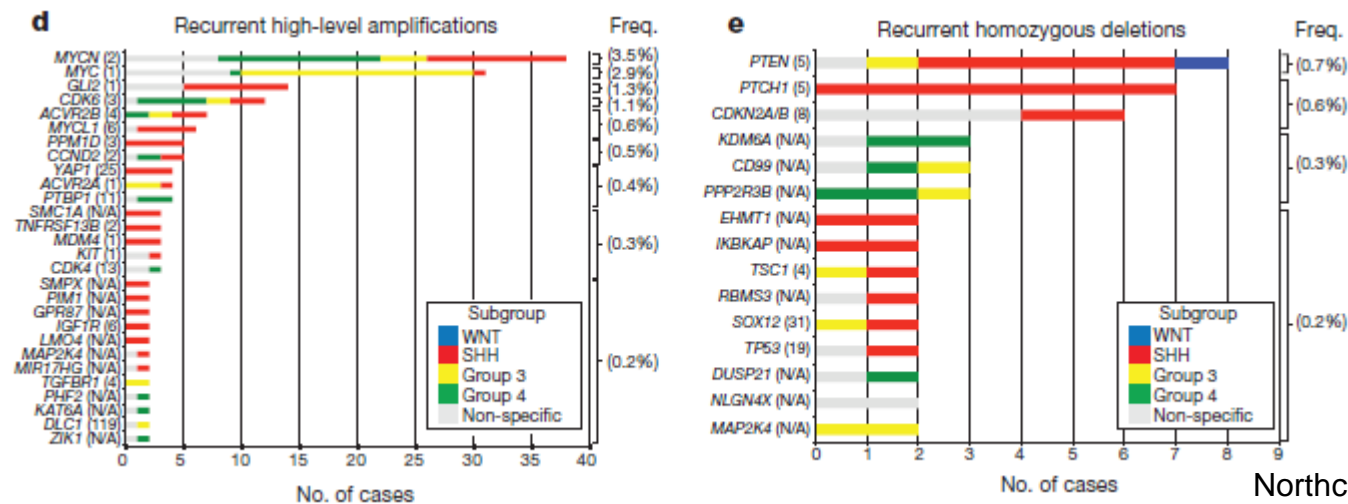
The Medulloblastoma Advanced Genomics International Consortium (MAGIC)

46 center z celého světa (Toronto)
1 239 medulloblastomů

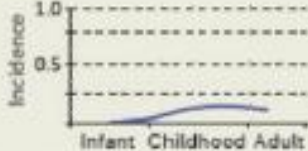

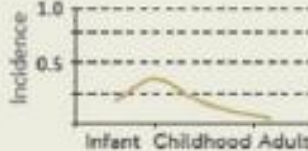

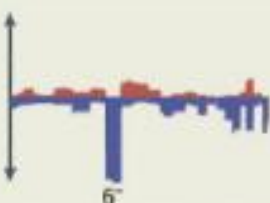
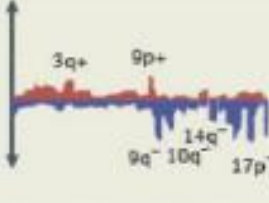
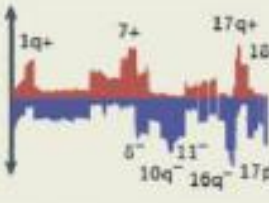
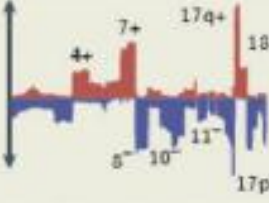
ARTICLE

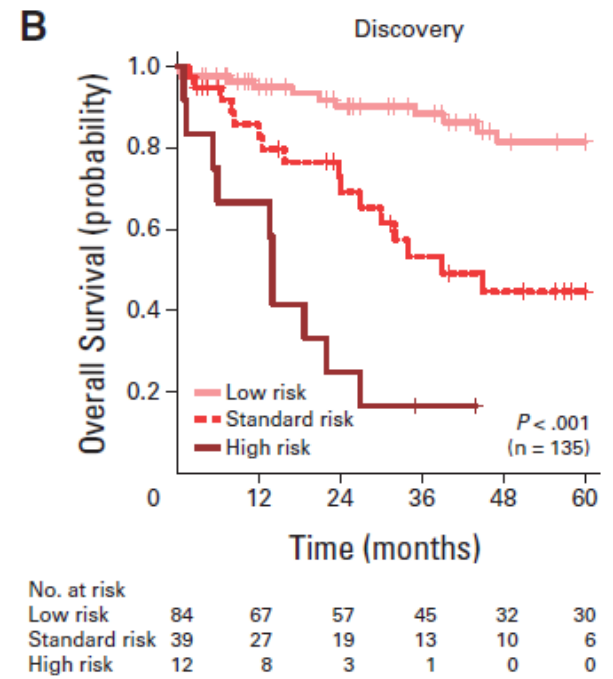
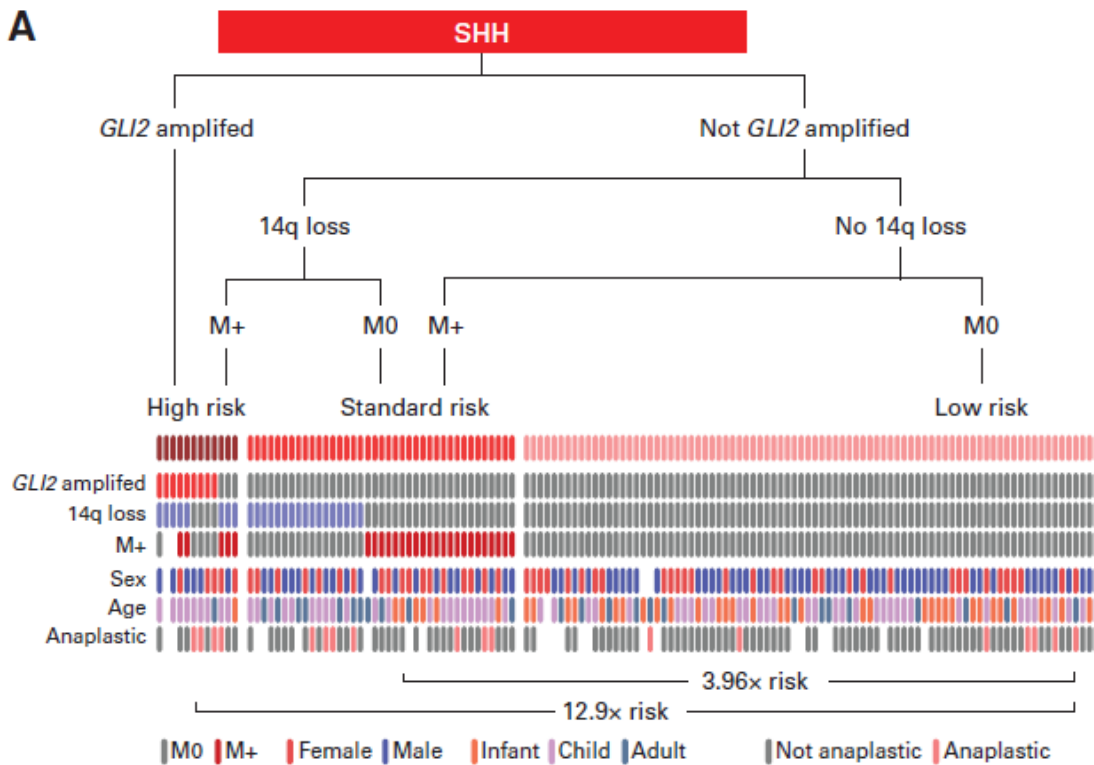
doi:10.1038/nature11327

Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes



MOLEKULÁRNÍ KLASIFIKACE MEDULOBLASTOMU (2013)

	WNT (~10%)	SHH (~30%)	Group 3 (~25%)	Group 4 (~35%)
Clinical features				
Gender ratio (M/F)	~1/1	~1.5/1	~2/1	~3/1
Age distribution				
Histology	Classic; very rare LCA	Classic > desmoplastic/nodular > LCA > MBEN	Classic > LCA	Classic; rarely LCA
Metastasis at diagnosis	~5–10%	~15–20%	~40–45%	~35–40%
Overall survival (5 years)	~95%	~75%	~50%	~75%
Proposed cell of origin	Lower rhombic lip progenitor cells	CGNPs of the EGL and cochlear nucleus; neural stem cells of the SVZ	Prominin 1 ⁺ ; lineage ⁻ neural stem cells; CGNPs of the EGL	Unknown
Genomic features				
Cytogenetics				
Driver genes [†]	<ul style="list-style-type: none"> • CTNNB1 (90.6%) • DDX3X (50%) • SMARCA4 (26.3%) • MLL2 (12.5%) • TP53 (12.5%) 	<ul style="list-style-type: none"> • PTCH1 (28%) • TP53 (13.6%) • MLL2 (12.9%) • DDX3X (11.7%) • MYCN (8.2%) • BCOR (8%) • LDB1 (6.9%) • TCF4 (5.5%) • GLI2 (5.2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • MYC (16.7%) • PVT1 (11.9%) • SMARCA4 (10.5%) • OTX2 (7.7%) • CTDNEP1 (4.6%) • LRP1B (4.6%) • MLL2 (4%) 	<ul style="list-style-type: none"> • KDM6A (13%) • SNCAIP (10.4%) • MYCN (6.3%) • MLL3 (5.3%) • CDK6 (4.7%) • ZMYM3 (3.7%)
Expression signature	WNT signalling	SHH signalling	<ul style="list-style-type: none"> • MYC signature • Retinal signature 	Neuronal signature



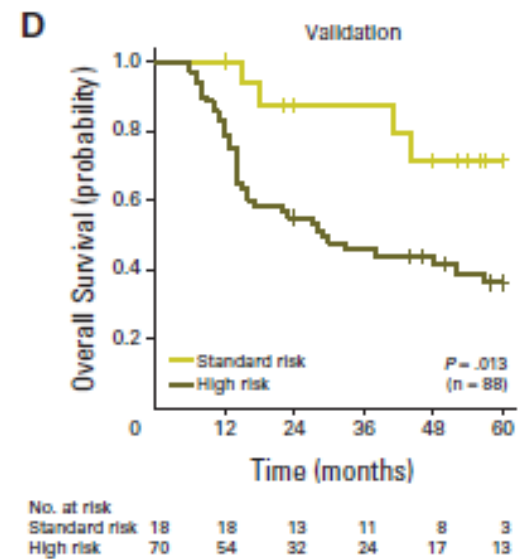
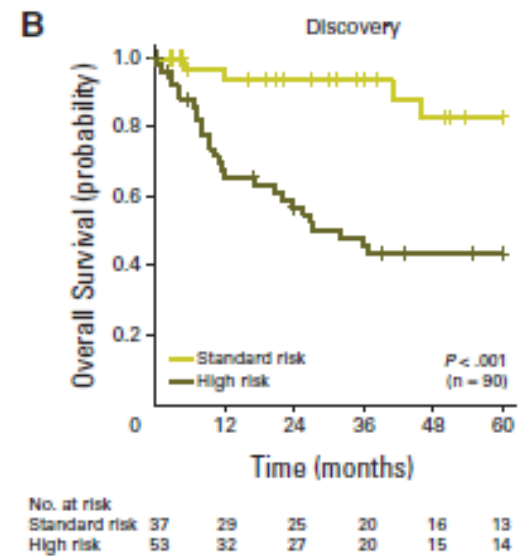
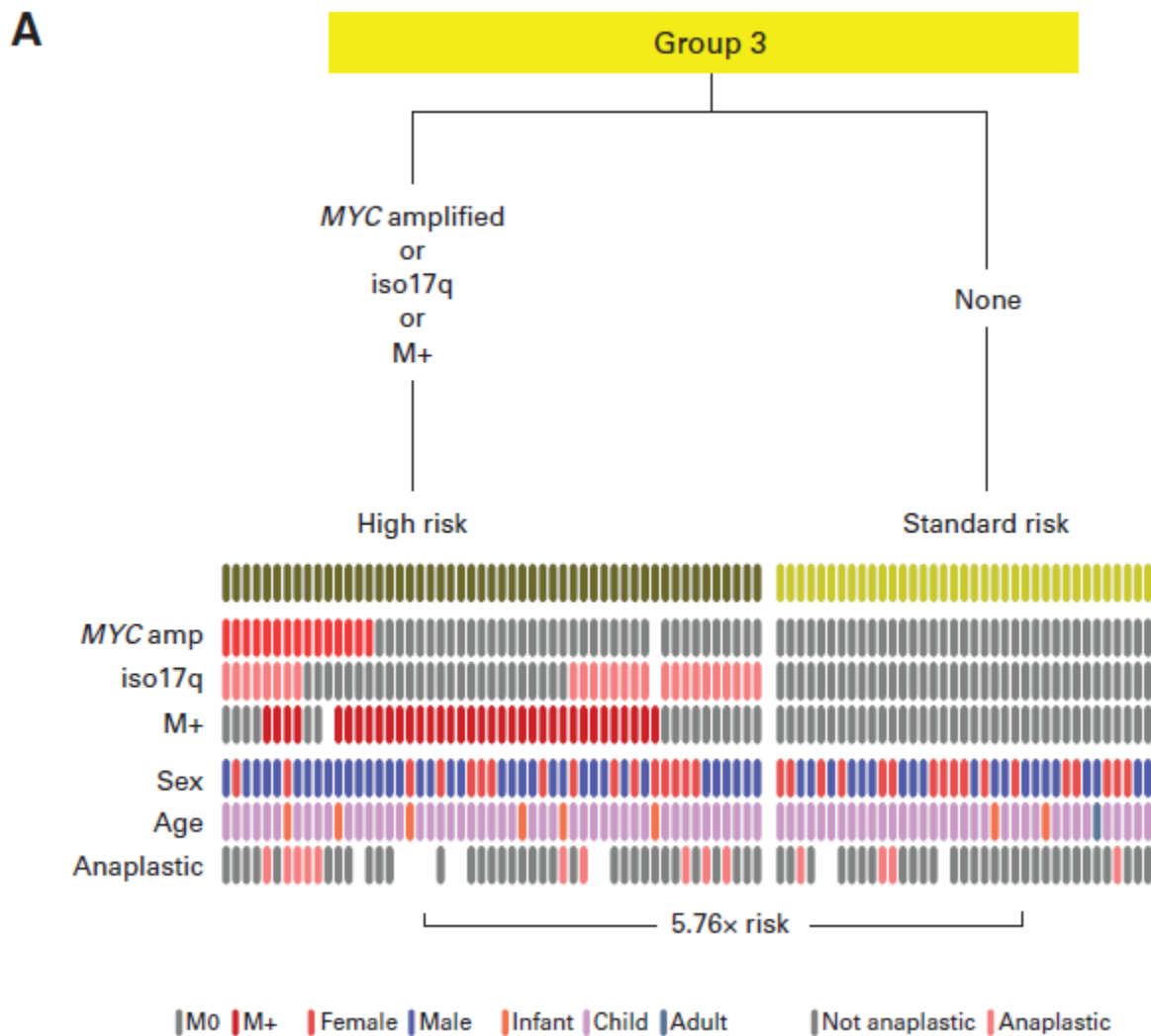
VOLUME 32 · NUMBER 9 · MARCH 20 2014

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

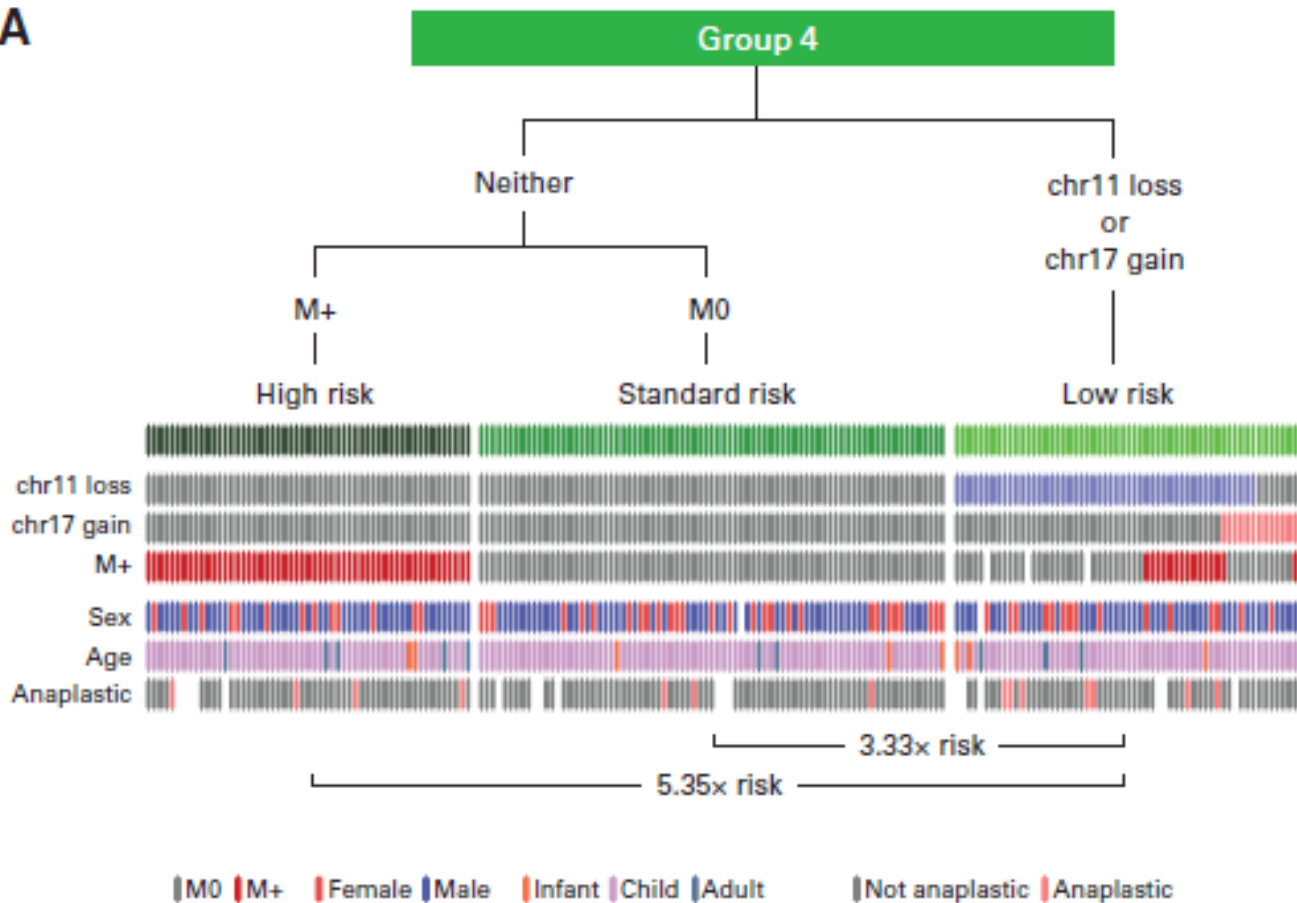
ORIGINAL REPORT

Cytogenetic Prognostication Within Medulloblastoma Subgroups

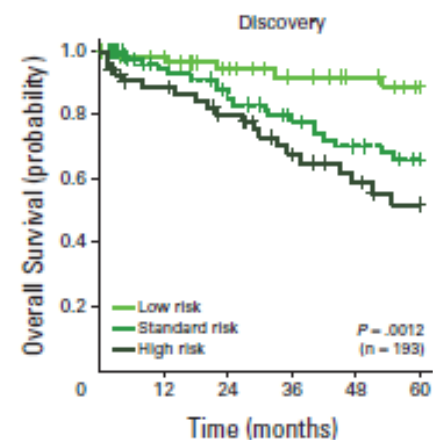
David J.H. Shih, Paul A. Northcott, Marc Remke, Andrey Korshunov, Vijay Ramaswamy, Marcel Kool, Betty Luu, Yuan Yao, Xin Wang, Adrian M. Dubuc, Livia Garzia, John Peacock, Stephen C. Mack, Xiaochong Wu, Adi Rolider, A. Sorana Morrissy, Florence M.G. Cavalli, David T.W. Jones, Karel Zitterbart, Claudia C. Faria, Ulrich Schüller, Leos Kren, Toshihiro Kumabe, Teiji Tominaga, Young Shin Ra, Miklós Garami, Peter Hauser, Jennifer A. Chan, Shenandoah Robinson, László Bognár, Almos Klekner, Ali G. Saad, Linda M. Liau, Steffen Albrecht, Adam Fontebasso, Giuseppe Cinalli, Pasqualino De Antonellis, Massimo Zollo, Michael K. Cooper, Reid C. Thompson, Simon Bailey, Janet C. Lindsey, Concezio Di Rocco, Luca Massimi, Erna M.C. Michiels, Stephen W. Scherer, Joanna J. Phillips, Nalin Gupta, Xing Fan, Karin M. Muraszko, Rajeev Vibhakar, Charles G. Eberhart, Maryam Fouladi, Boleslaw Lach, Shin Jung, Robert J. Wechsler-Reya, Michelle Fèvre-Montange, Anne Jouvét, Nada Jabado, Ian F. Pollack, William A. Weiss, Ji-Yeoun Lee, Byung-Kyu Cho, Seung-Ki Kim, Kyu-Chang Wang, Jeffrey R. Leonard, Joshua B. Rubin, Carmen de Torres, Cinzia Lavarino, Jaume Mora, Yoon-Jae Cho, Uri Tabori, James M. Olson, Amar Gajjar, Roger J. Packer, Stefan Rutkowski, Scott L. Pomeroy, Pim J. French, Nanne K. Kloosterhof, Johan M. Kros, Erwin G. Van Meir, Steven C. Clifford, Franck Bourdeaut, Olivier Delattre, François F. Doz, Cynthia E. Hawkins, David Malkin, Wiesława A. Grajkowska, Marta Perék-Polnik, Eric Bouffet, James T. Rutka, Stefan M. Pfister, and Michael D. Taylor



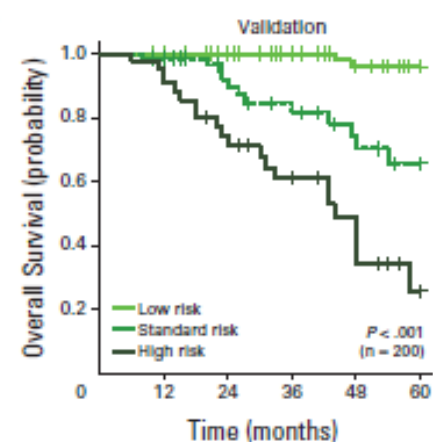
A



B



D



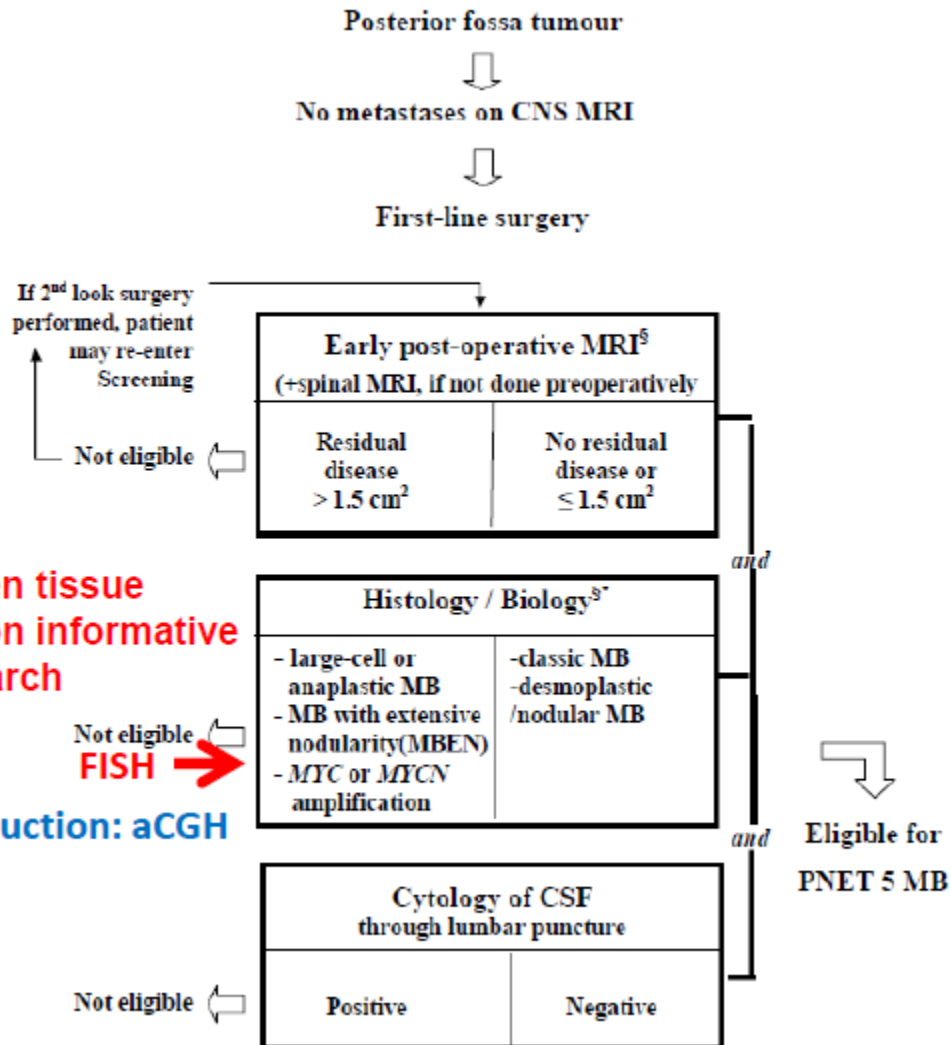
No. at risk	0	12	24	36	48	60
Low risk	87	86	73	58	47	35
Standard risk	69	65	40	27	18	13
High risk	44	40	24	17	7	3

Vyšetření prováděná ve FN Brno meduloblastom

- histopatologický podtyp (desmoplasie, anaplasie),
imunohistochemie anti-b-catenin, anti-YAP, anti-GAB1,
anti-filamin (ÚPA, doc. Křen) **SIOP MB5**
- FISH: amplifikace *MYCC*, *MYCN* (ÚPA, IHOK)
- sekvenace exonu 3 genu pro beta-catenin
(CMBGT IHOK FN Brno)
- mutační stav *TP53* (FASAY, ÚP FN Brno)
- array CGH (CMBGT IHOK FN Brno)
- **expresní profilování** (CEITEC MU, doc. Slabý)
- **Aktivní účast v mezinárodních akademických konsorciích**
 - * **Brain tumor group v rámci SIOP-Europe**
 - * **akademická spolupráce s pracovišti v Heidelbergu
(PA Northcott, M Kool) a Torontu (M Taylor)**

SIOP PNET MB 5

Národní koordinátor za ČR prof. Štěřba



Mandatory frozen tissue

- 20% FFPE non informative
- Further research

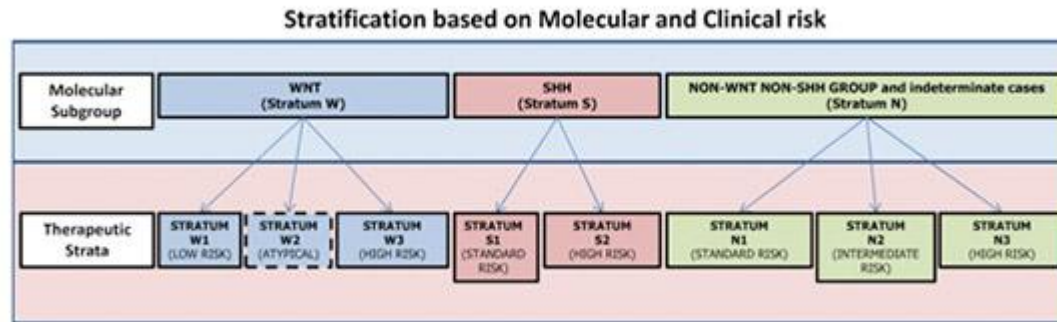
Introduction: aCGH

Srovnání kumulativních dávek

	CCGA9961	PNET5 LR	PNET5 SR
cDDP	600 mg/m ²	210 mg/m ²	280 mg/m ²
CCNU	600 mg/m ²	225 mg/m ²	300 mg/m ²
VCR	48 mg/m ² (včetně 8 x při RT)	13.5 mg/m ² (žádný při RT)	18 mg/m ² (žádný při RT)
CPM	-	6 g/m ²	8 g/m ²
CBDCA	-	-	900 mg/m ²
CSI	23 Gy	18 Gy	23 Gy

Další výhled

SJMB12: A Clinical and Molecular Risk-Directed Therapy for Newly Diagnosed Medulloblastoma



ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Ang

Search for studies:

[Advanced Search](#) | [Help](#) | [Studies](#)

[Find Studies](#) ▾ [About Clinical Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Study Record Detail](#)

Study Assessing the Feasibility of a Surgery and Chemotherapy-Only in Children With Wnt Positive Medulloblastoma

This study is not yet open for participant recruitment. (see [Contacts and Locations](#))

Verified August 2014 by Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center

Sponsor:

Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center

Information provided by (Responsible Party):

Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02212574

First received: July 7, 2014

Last updated: August 6, 2014

Last verified: August 2014

[History of Changes](#)

[Full Text View](#)

[Tabular View](#)

[No Study Results Posted](#)

[Disclaimer](#)

[How to Read a Study Record](#)

▶ Purpose

Participants enrolling on this study will receive standard of care chemotherapy for Wnt positive medulloblastoma without the radiation therapy or the weekly chemotherapeutic radiation therapy.

High risk Arm

M+, R+, LCA+, Myc +
(not very high risk)

Induction Therapy

2 cycles of Etoposide (100 mg/m² x 5 days) and carboplatin (160 mg/m² x 5 days)

R

HDC
2 cycles of Thiotepa
600 mg/m²

CSI 36 Gy

CSI 36 Gy

HART 39.0 Gy

Consolid/Maintenance
VCR/CCNU/Cisplat
Alternating with
VCR/ Cyclo x 4

Very High Risk Arm

Poor responders

?Somatic SHH/P53, ?Myc +/M +,
?LCA/M+, ?>1 HR feature, others

R

Induction Therapy

Induction Therapy +
Phase 2 agent

HART 39.0 Gy

R

Consolid/Maintenance
VCR/CCNU/Cisplat
Alternating with
VCR/CCNU/ Cyclo x 4

?metronomic
therapy

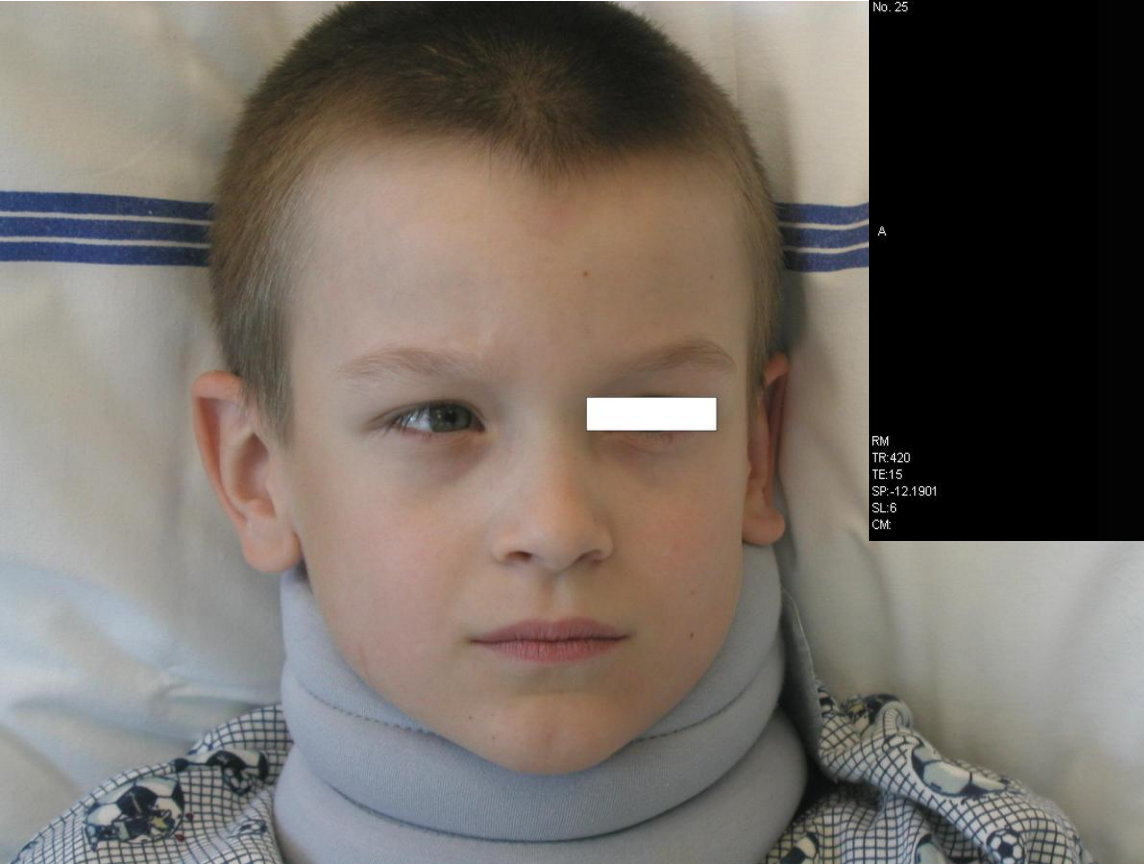
Standard Risk (Observational)

M+ Wnt < 16 years

? CSI 23.4 Gy
? CSI 36 Gy

? Consolid/ Maintenance
VCR/CCNU/Cisplat
Alternating with
VCR/ Cyclo x 6

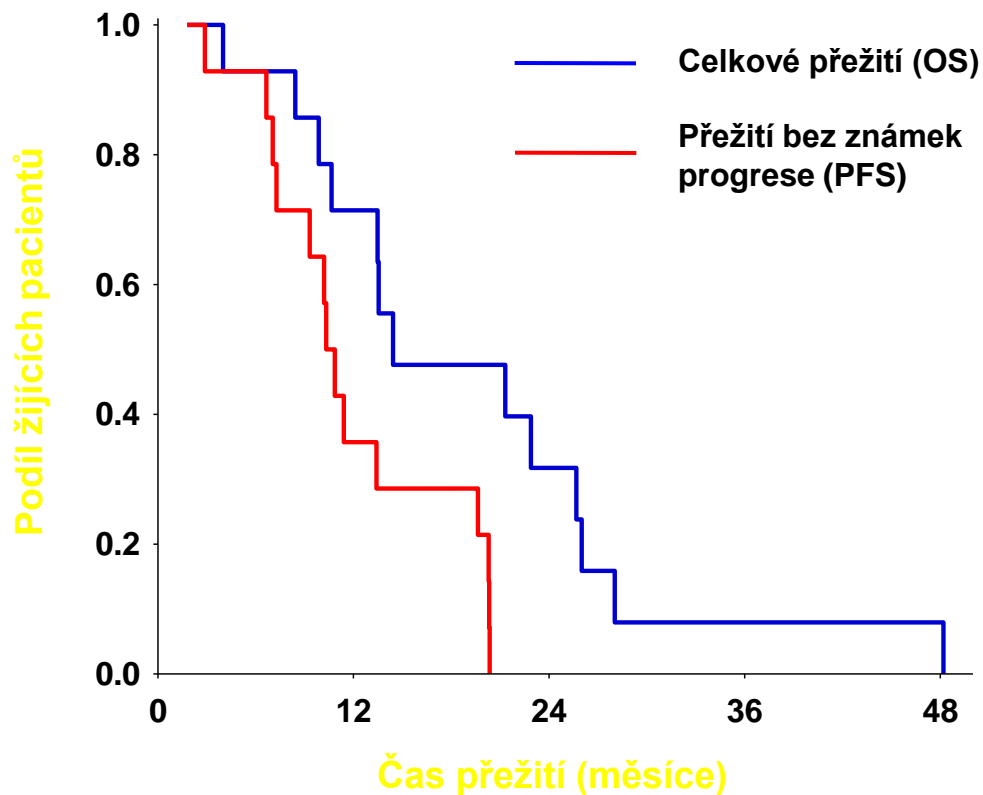
Difuzní gliomy mozkového kmene



5 letý chlapec s 10 denní historií ataxie, strabismu l. dx., poruchy řeči a polykání

- – **difúzní pontinní gliomy**, 8 % nádorů CNS dětí, representují 80 % všech pediatrických tumorů mozkového kmene, **inoperabilní, léčba se zahajuje na základě typického nálezu na MRI**
- medián přežití do progresu činí cca 6 měsíců, méně než 10 % dětí přežívá dva roky od diagnózy

Celkové přežití (OS) a přežití bez známek progresu (PFS)



1leté OS = 71,4%, 2leté OS = 31,7%

Medián PFS: 10,3 měsíců, 1leté PFS = 35,7%, 2leté PFS = 0,0%

	Relativní incidence	Věk (roky)
<u>Astrocytomy, low-grade</u> , z toho:	35 %	2–10
– supratentoriální lokalizace	13 %	>6
– infratentoriální lokalizace	22 %	2–10
Astrocytomy, high-grade , (anaplastický astrocytom a multiformní glioblastom)	8 %	<1, >6
<u>Nádory mozkového kmene</u>	8 %	3–9
Oligodendrogliom	2 %	<6
<u>Meduloblastom</u> a další nádory embryonální histologie (supratentoriální primitivní neuroektodermální nádor, PNET, a atypický teratoid/rhabdoidní nádor, AT/RT);	20 %	1–10
<u>Ependyom</u> , z toho:	8–10 %	>6 1–5
– supratentoriální lokalizace	5 %	
– infratentoriální lokalizace	3 %	
<u>Kraniofaryngeom</u>	7 %	8–14
Nádory glandula pinealis a germinální nádory CNS	4 %	<2, >6
Nádory plexus choroideus	2 %	<1
Další: např. gangliogliom , DNET , centrální neurocytom, meningeom etc.	< 2%	

- **kraniofaryngeom**– 6–9 % primárních nádorů CNS dětí– bimodální věková distribuce, v dětství mezi 5–10 rokem, v dospělosti mezi 50–65 rokem věku
- **nádor vyrůstá v selární a supraselární oblasti** – histologicky benigní nádor, ale maligní svojí lokalizací a růstem (destrukce okolních struktur)–
- **terapie neurochirurgickou resekcí** (agresivní chirurgický přístup by však neměl být volen pro svoji morbiditu), u inkompletně resekovaných následuje radioterapie– neuroendokrinní poruchy u intraselárního postižení, oční poruchy u prechiasmatického postižení



9letý chlapec, 3 letá anamnéza progresivní obezity, ztráty zraku, růstové retardace, diabetes insipidus

	Relativní incidence	Věk (roky)
<u>Astrocytomy, low-grade</u> , z toho:	35 %	2–10
– supratentoriální lokalizace	13 %	>6
– infratentoriální lokalizace	22 %	2–10
Astrocytomy, high-grade , (anaplastický astrocytom a multiforní glioblastom)	8 %	<1, >6
<u>Nádory mozkového kmene</u>	8 %	3–9
Oligodendrogliom	2 %	<6
<u>Meduloblastom</u> a další nádory embryonální histologie (supratentoriální primitivní neuroektodermální nádor, PNET, a atypický teratoid/rhabdoidní nádor, AT/RT);	20 %	1–10
<u>Ependyom</u> , z toho:	8–10 %	>6 1–5
– supratentoriální lokalizace	5 %	
– infratentoriální lokalizace	3 %	
<u>Kraniofaryngeom</u>	7 %	8–14
Nádory glandula pinealis a germinální nádory CNS	4 %	<2, >6
Nádory plexus choroideus	2 %	<1
Další: např. gangliogliom, DNET, centrální neurocytom, meningeom etc.	< 2%	

Závěr

- **Nutná je mezioborová spolupráce, „neuro-onkologický tým“**
- **Optimální je diagnostika a léčba v onkologických centrech (efektivní diagnostika, včetně molekulárně-genetického vyšetření nádoru, což samo o sobě může mít pro léčebný a prognostický dopad)**

Závěr

- Astrocytomy nízkého stupně malignity jsou v případě radikálního odstranění nádoru prognosticky příznivým onemocněním
- **Pacienti s high-grade astrocytomy mají prognózu špatnou a jsou popřípadě kandidáty experimentální terapie**
- Děti s meduloblastomem, ependymomem či intrakraniálním germinálním nádorem CNS mají za použití multimodální léčby více jak 70% šanci na dlouhodobé přežití
- **Kvalita přežití je jedním z cílů, především v pediatrické onkologii**