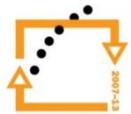




EVROPSKÁ UNIE



# Základy klinické onkologie

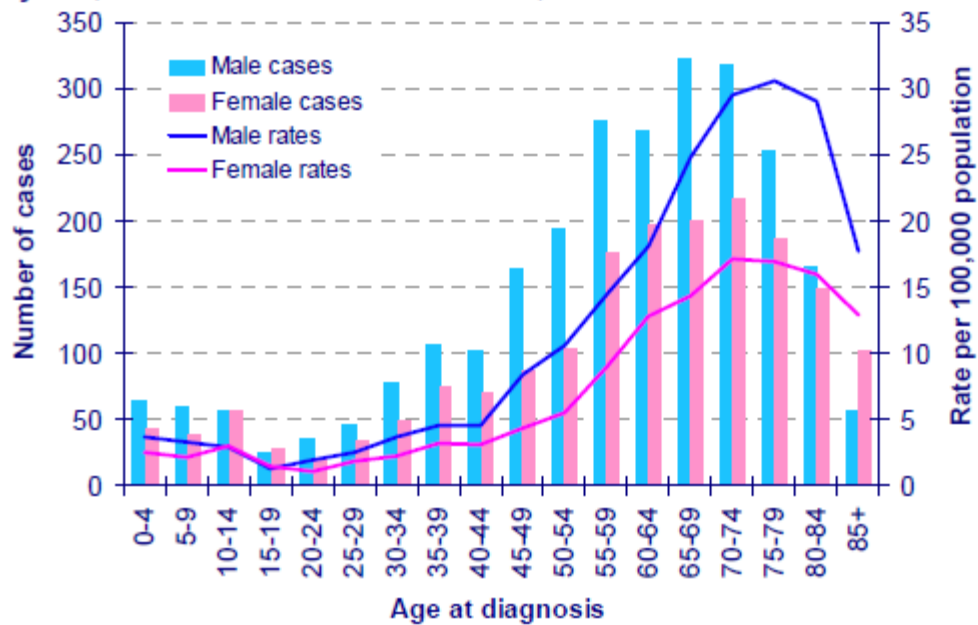
## 07 – Nádory CNS

Zitterbart K., Pavelka, Z.

Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno

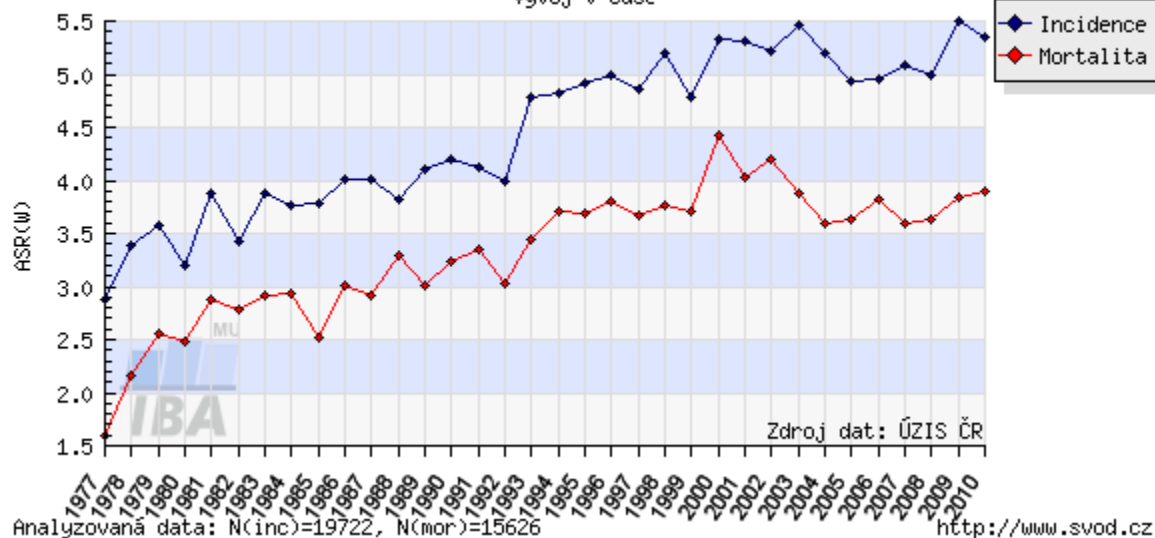
# Primární nádory CNS

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



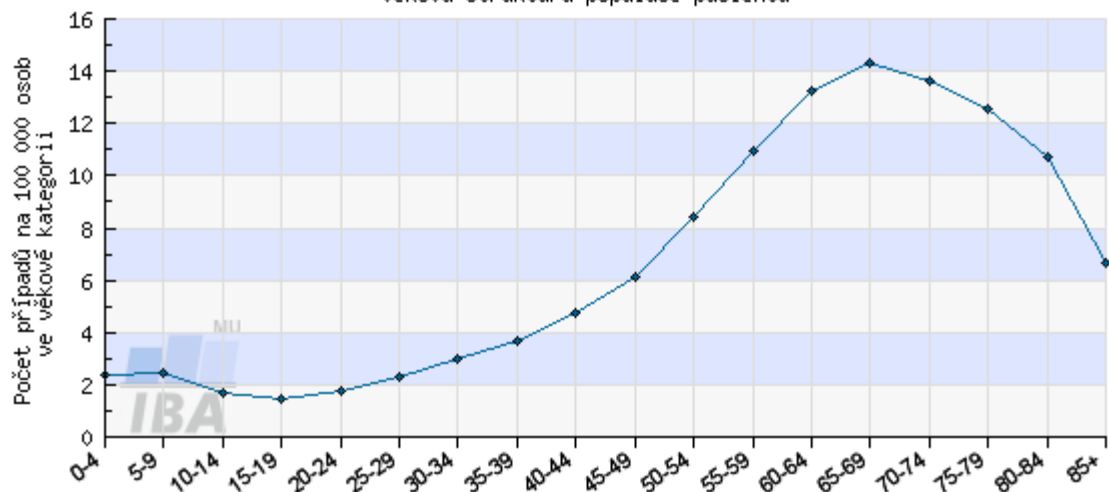
### C71 - ZN nozku

Vývoj v čase



### C71 - ZN nozku - Incidence

věková struktura populace pacientů



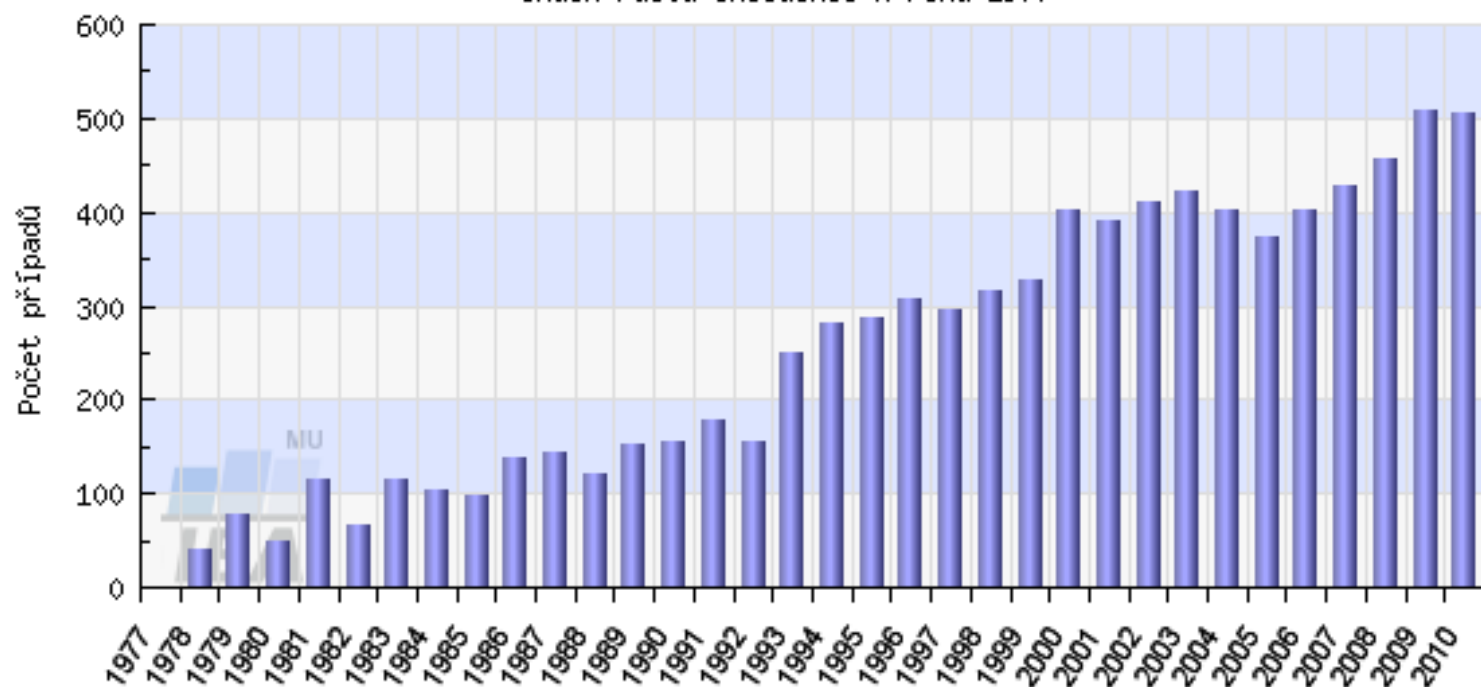
Analyzovaná data: N=19722

<http://www.svod.cz>

Zdroj dat: ÚZIS ČR

### C71 - ZN nozku

index růstu incidence k roku 1977

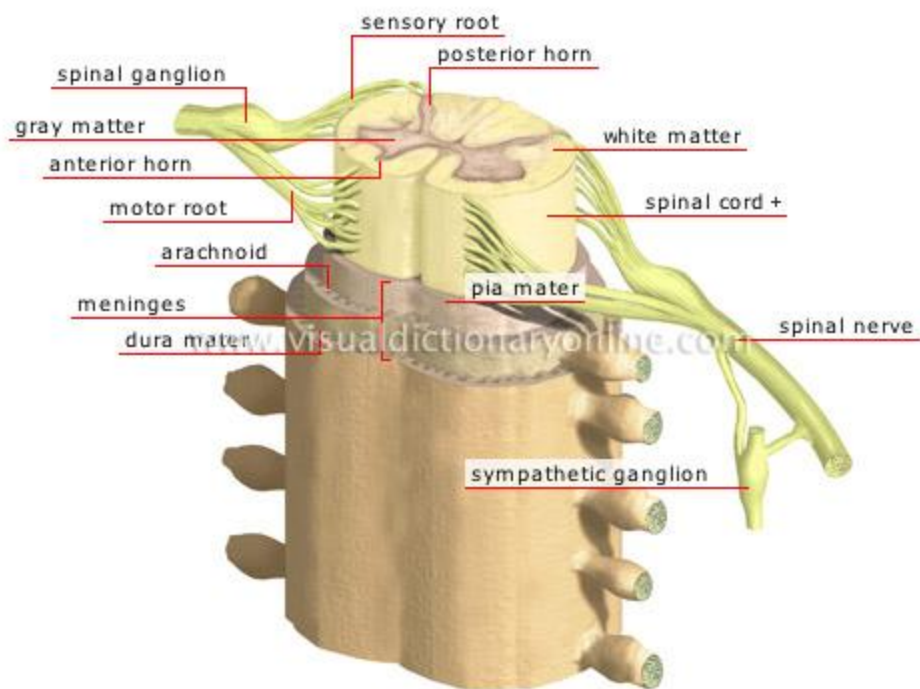
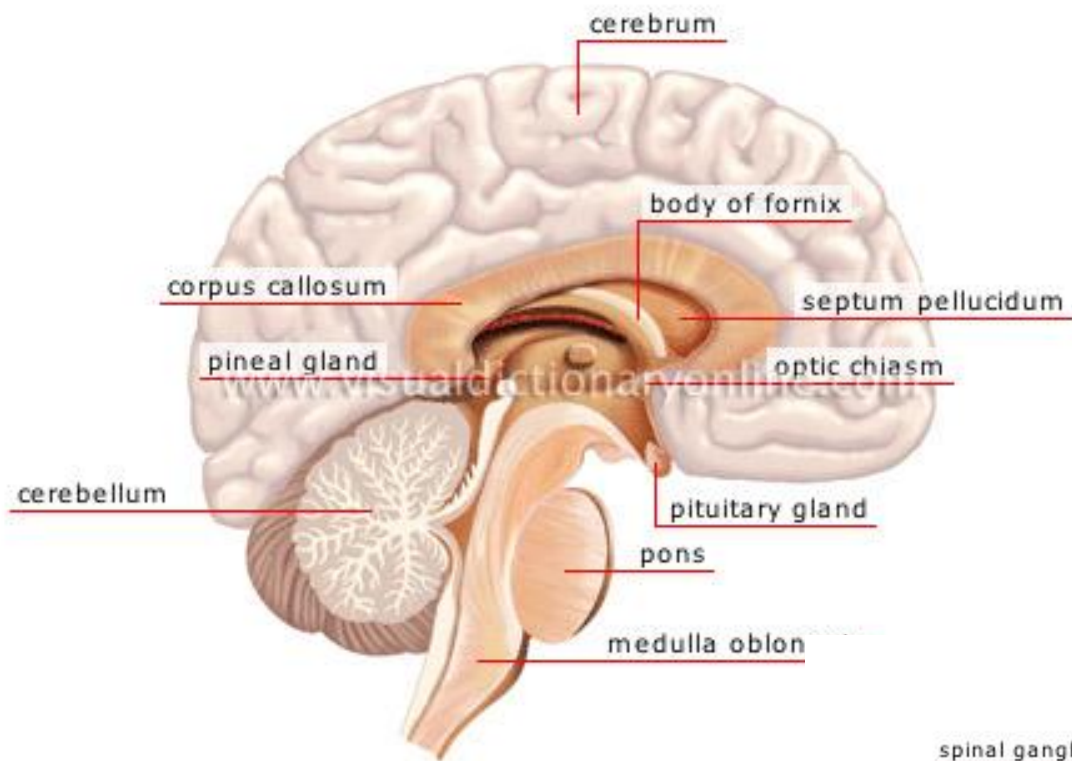


Analyzovaná data: N=19722

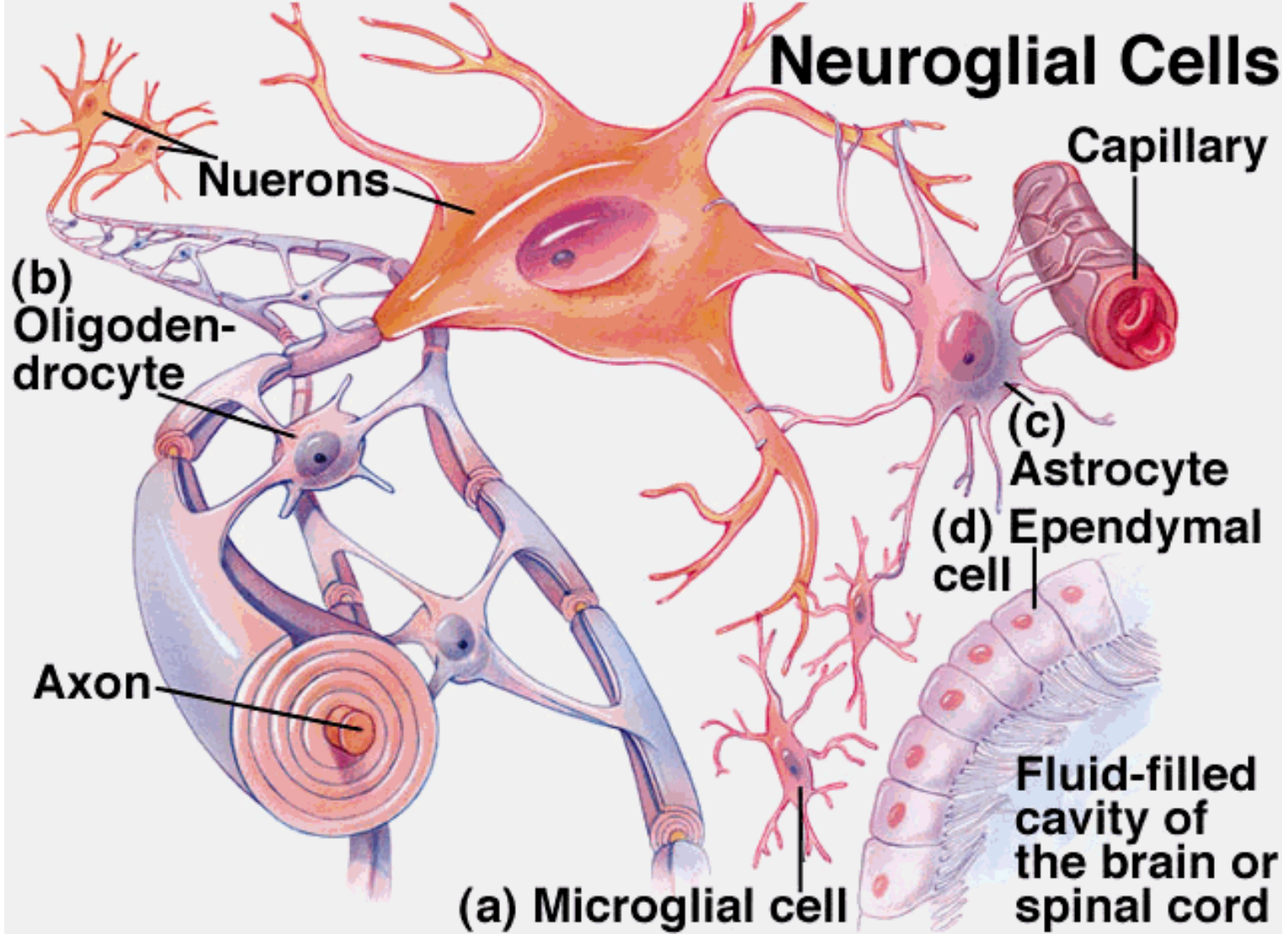
<http://www.svod.cz>

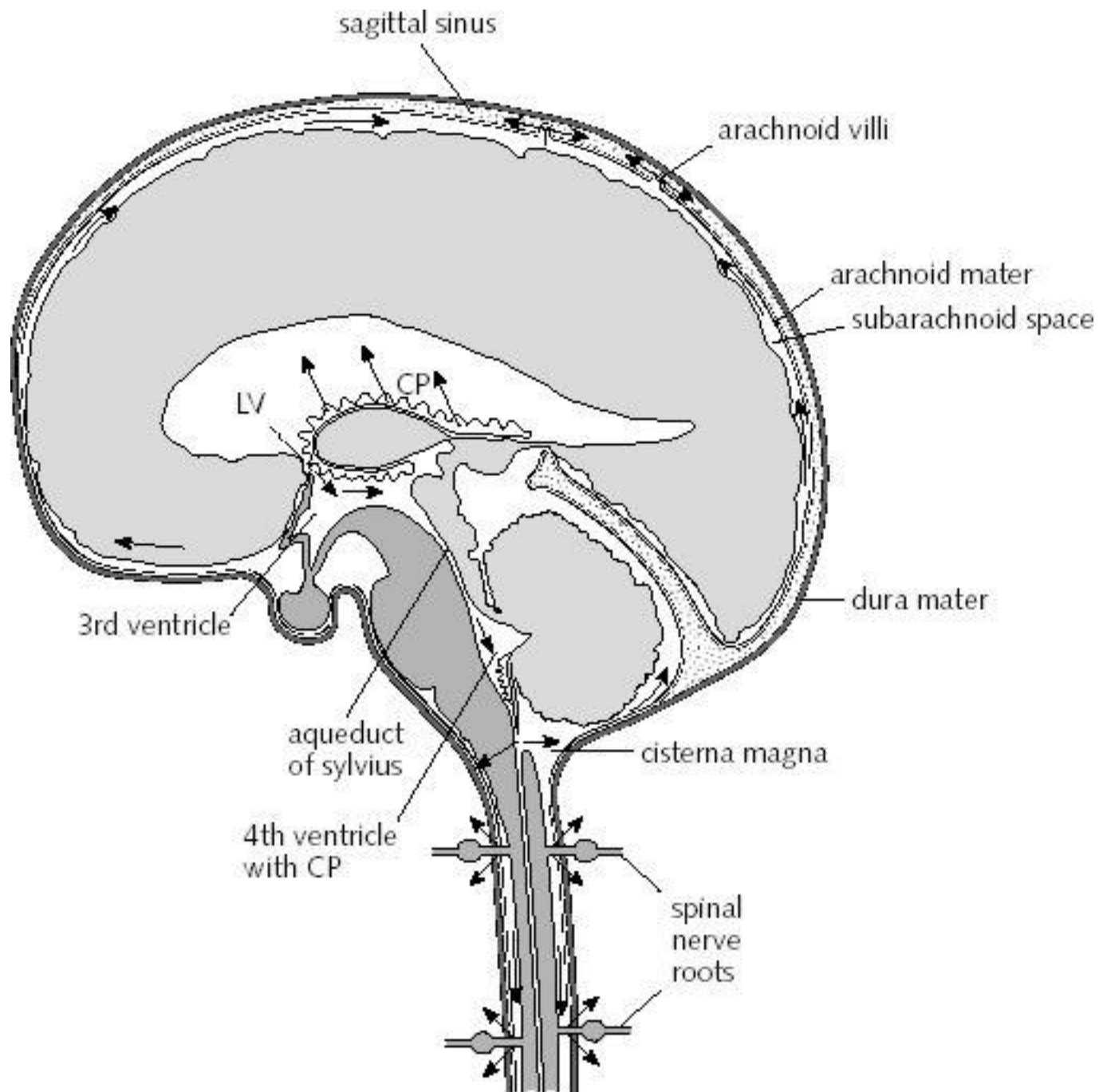
Zdroj dat: ÚZIS

- 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

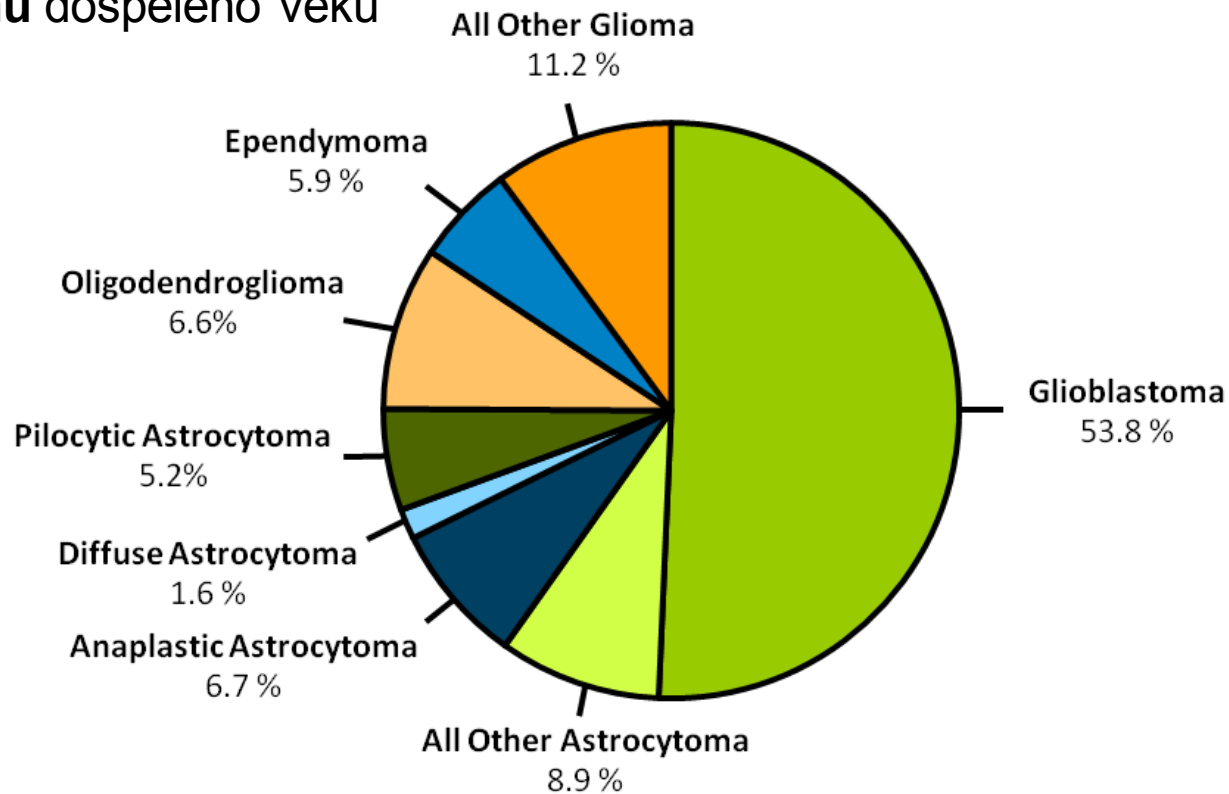
**Další nádory CNS**

- I. Nádory selly
  1. Adenom hypofýzy
  2. Karcinom hypofýzy
  3. Kraniofaryngom
- 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 %)

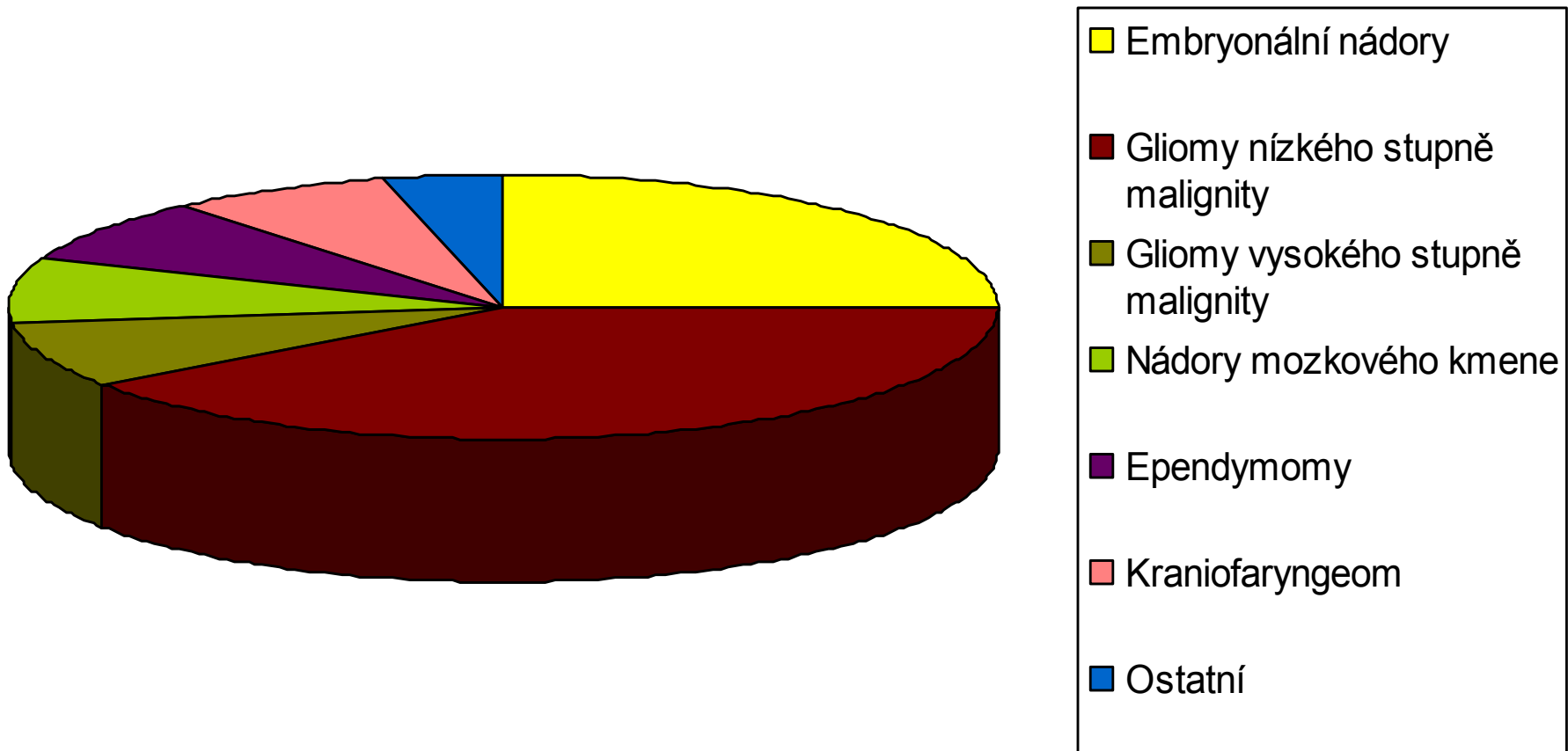
Distribuce **gliomů** dospělého věku



## Děti :

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

# relativní četnost nádorů CNS u dětí (data KDO FN Brno)



# 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 ne Hodgkinův 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
<b>Neurofibromatóza typu 1</b>	NF1 (neurofibromin)	gliomy optické dráhy, <i>low-grade</i> astrocytomy v diencephalon, hemisférách či infratentoriálně
Neurofibromatóza typu 2	NF2 (merlin)	schwannom, meningeom, ependymom
<b>Tuberózní skleróza</b>	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.

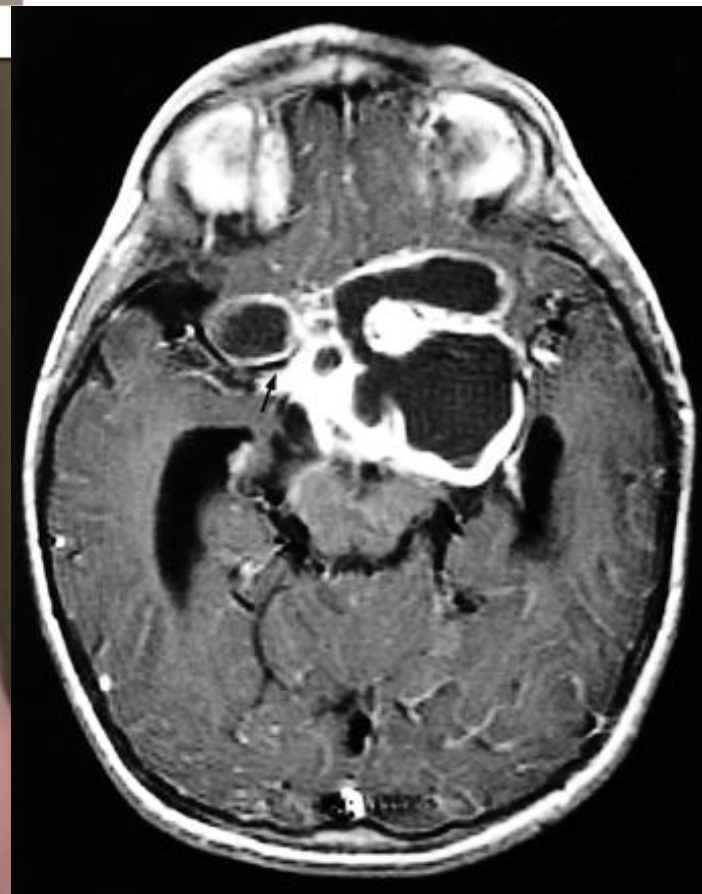
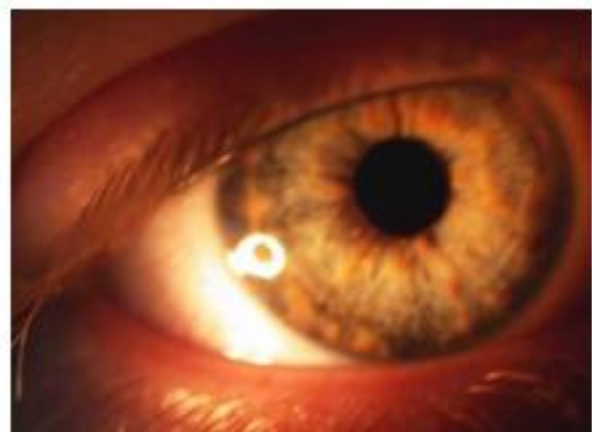
# Diagnostická kritéria neurofibromatózy typu 1

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

# Klinická diagnostická kritéria TS Consensus Conference 1998

## *Major features*

Facial angiofibromas or forehead plaque

Nontraumatic ungula or periungual fibroma

Hypomelanotic macules (three or more)

Shagreen patch migration lines

Multiple retinal nodular hamartomas

Cortical tuber\*

Subependymal nodule

Subependymal giant-cell astrocytoma

Cardiac rhabdomyoma, single or multiple

Lymphangiomyomatosis, renal angiomyolipoma, or both\*

### Definite TSC:

Either two major features  
or one major feature plus  
two minor features

### Probable TSC:

One major plus one minor  
feature

## *Minor features*

Multiple, randomly distributed pits in dental enamel

Hamartomatous rectal polyps<sup>§</sup>

Bone cysts<sup>¶</sup>

Cerebral white matter radial migration lines<sup>†¶</sup>

Gingival fibromas

Nonrenal hamartoma\*

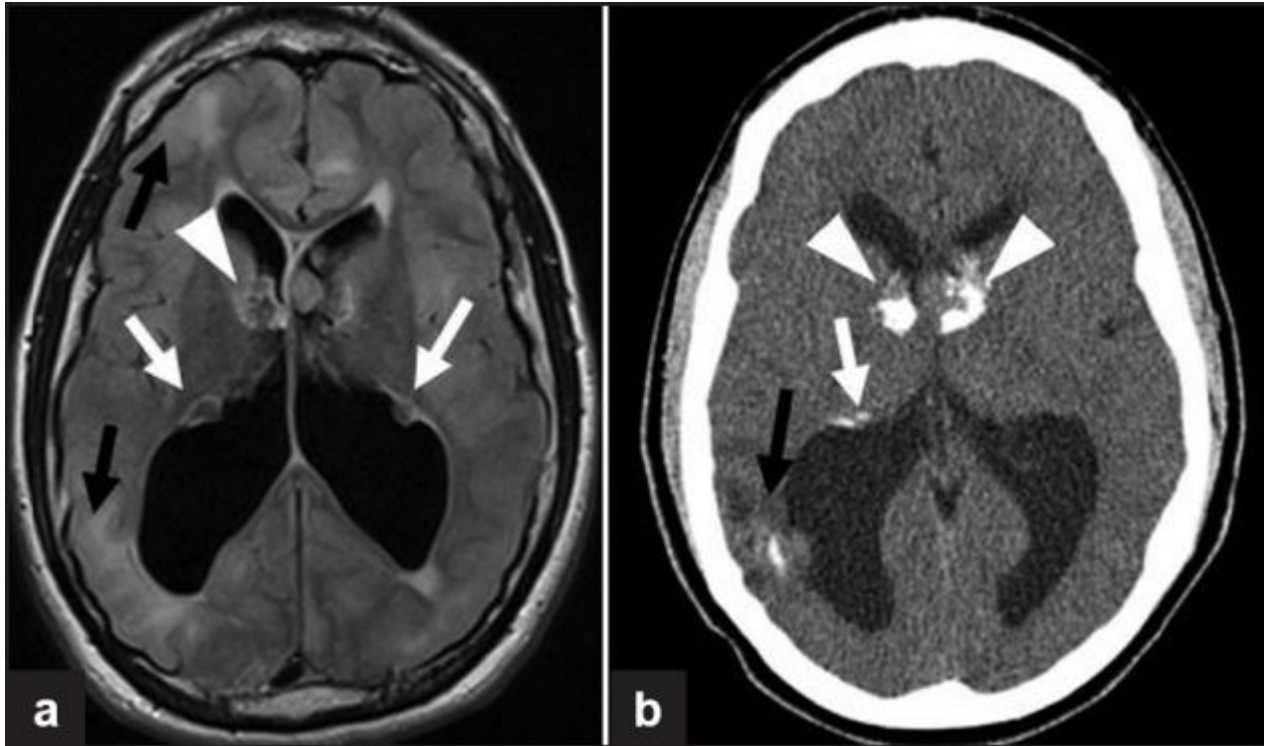
Retinal achromic patch

Confetti-like skin lesions

Multiple renal cysts\*

### Possible TSC:

Either one major feature  
or two or more minor  
features



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

**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

Malé dítě:

- Opoždění vývoje
- Ztráta vývojových milníků
- Makrocefalie



# Klinické projevy

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



# Syndrom nitrolební hypertenze

- **Větší děti, dospělí**

- + bolest hlavy

- + ranní zvracení

- + městnavá papila

- + diplopie

- +/- neurotopický nálezn

- **Kojenci, batolata**

- + kompensatorní makrocefalie

- + rozšíření žilní kresby

- + nespecifická iritabilita

- + opožďování vývoje

# 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 astrocytomu)

*p53* mutace

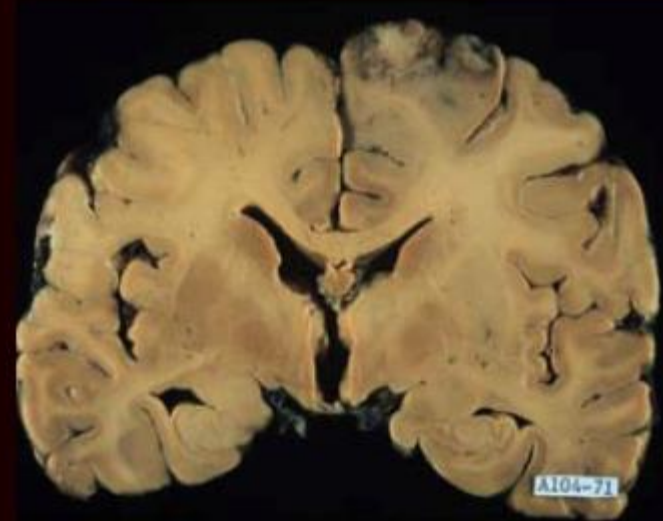
amplifikace a overexprese *PDGFR- $\alpha$*  vedou typicky k sekundárním glioblastomům

# Astrocyte Mutation

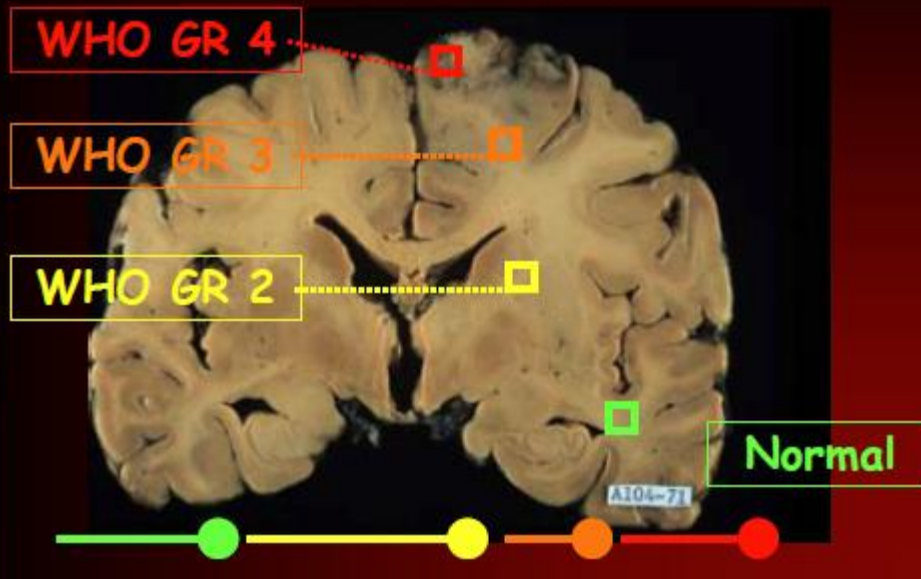
- Normal Astrocyte
- Neoplastic
- Anaplastic
- **GBM**

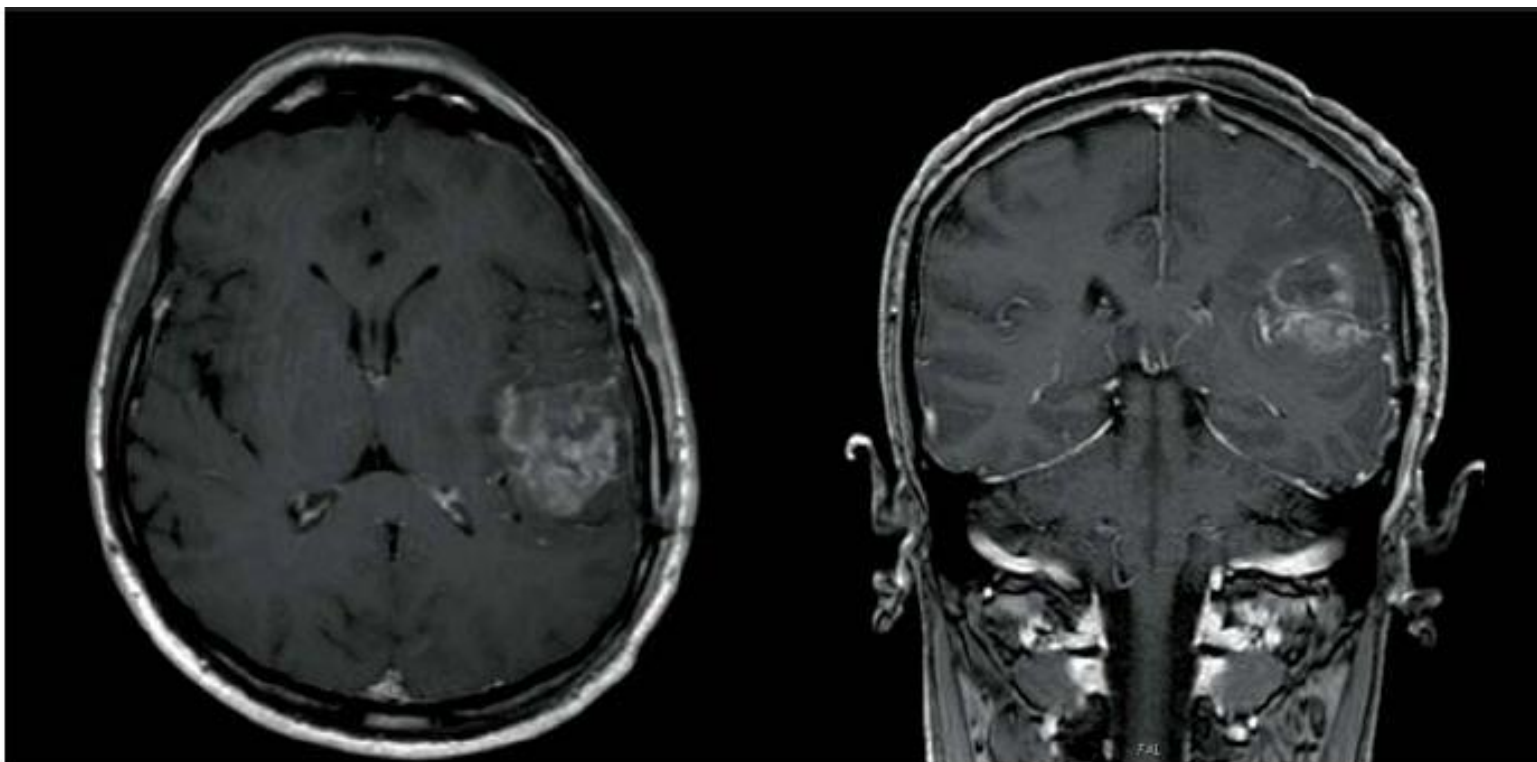


# Diffuse Astrocytoma: Enlarged Hemisphere



# Diffuse Astrocytoma





# 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

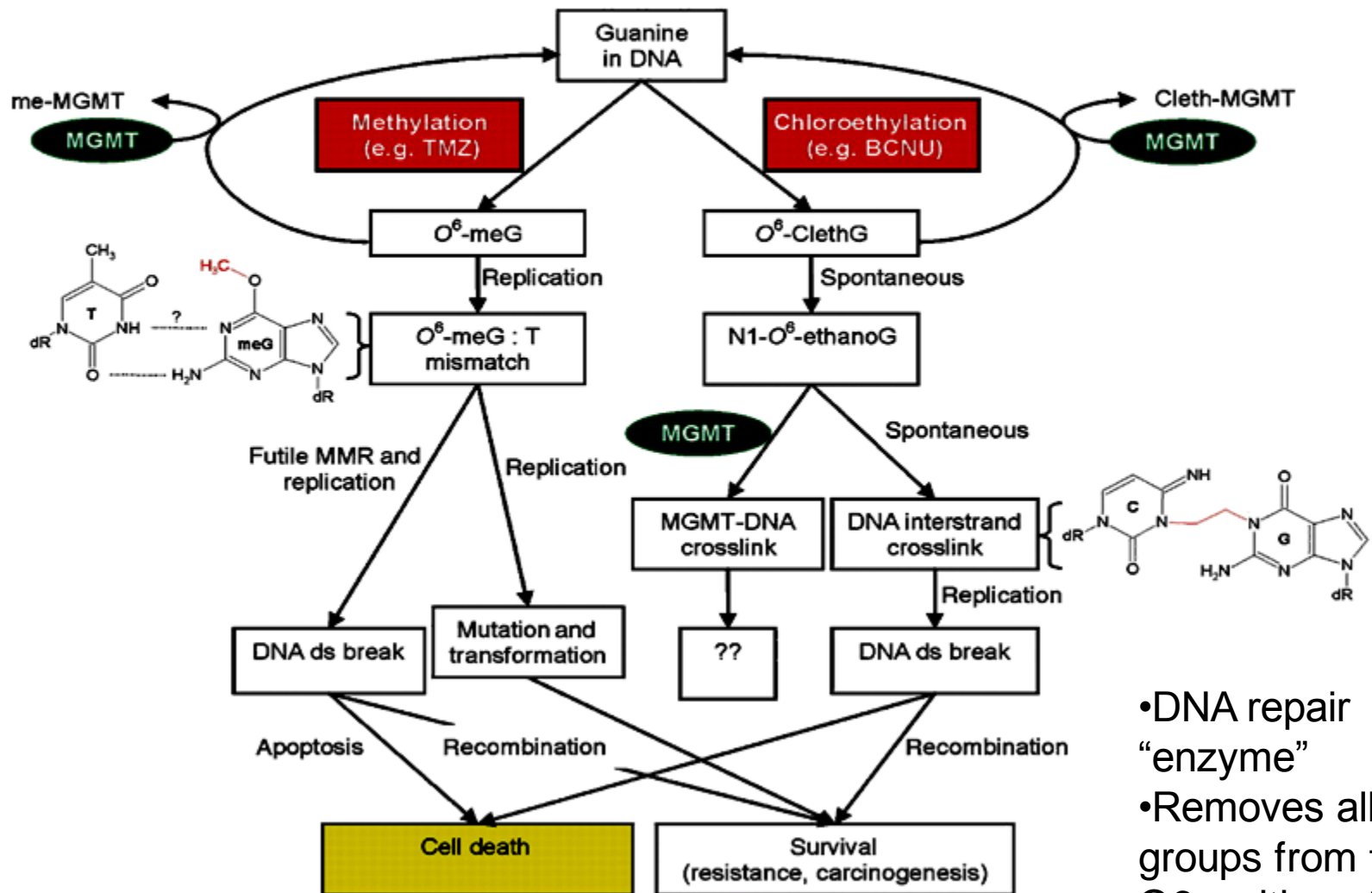
### 5-Year Follow-up

Survival	RT	RT + TMZ
<b>Median</b>	<b>12.1 mo</b>	<b>14.6 mo</b>
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*<sup>6</sup>-Methylguanine-DNA Methyltransferase



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

# EORTC-NCIC Trial

## *Effect of MGMT Promoter Methylation*

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

# 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 reparují 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

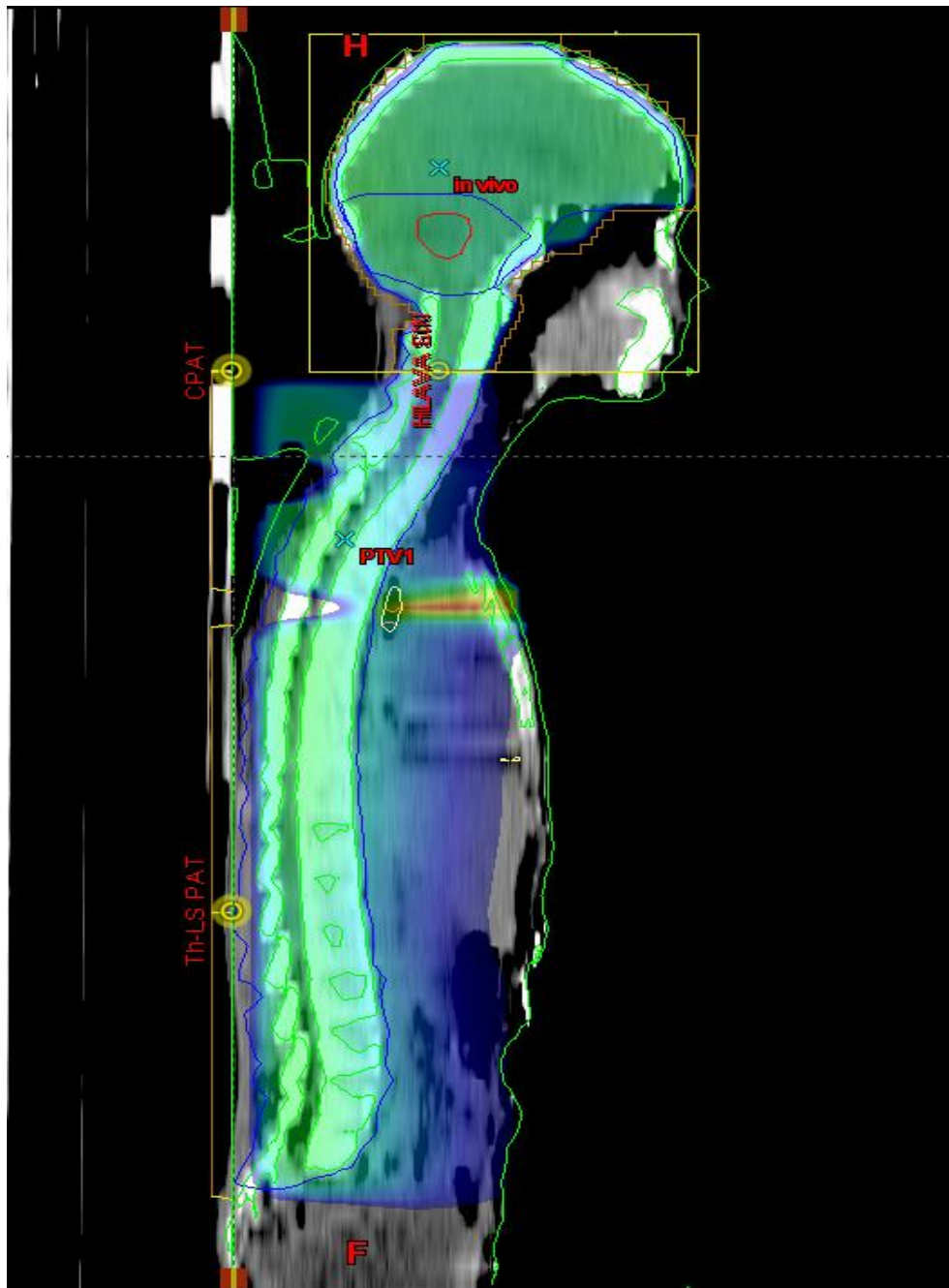
# RTG simulátor



# Fixace pacienta







Zakreslení  
cílových objemů

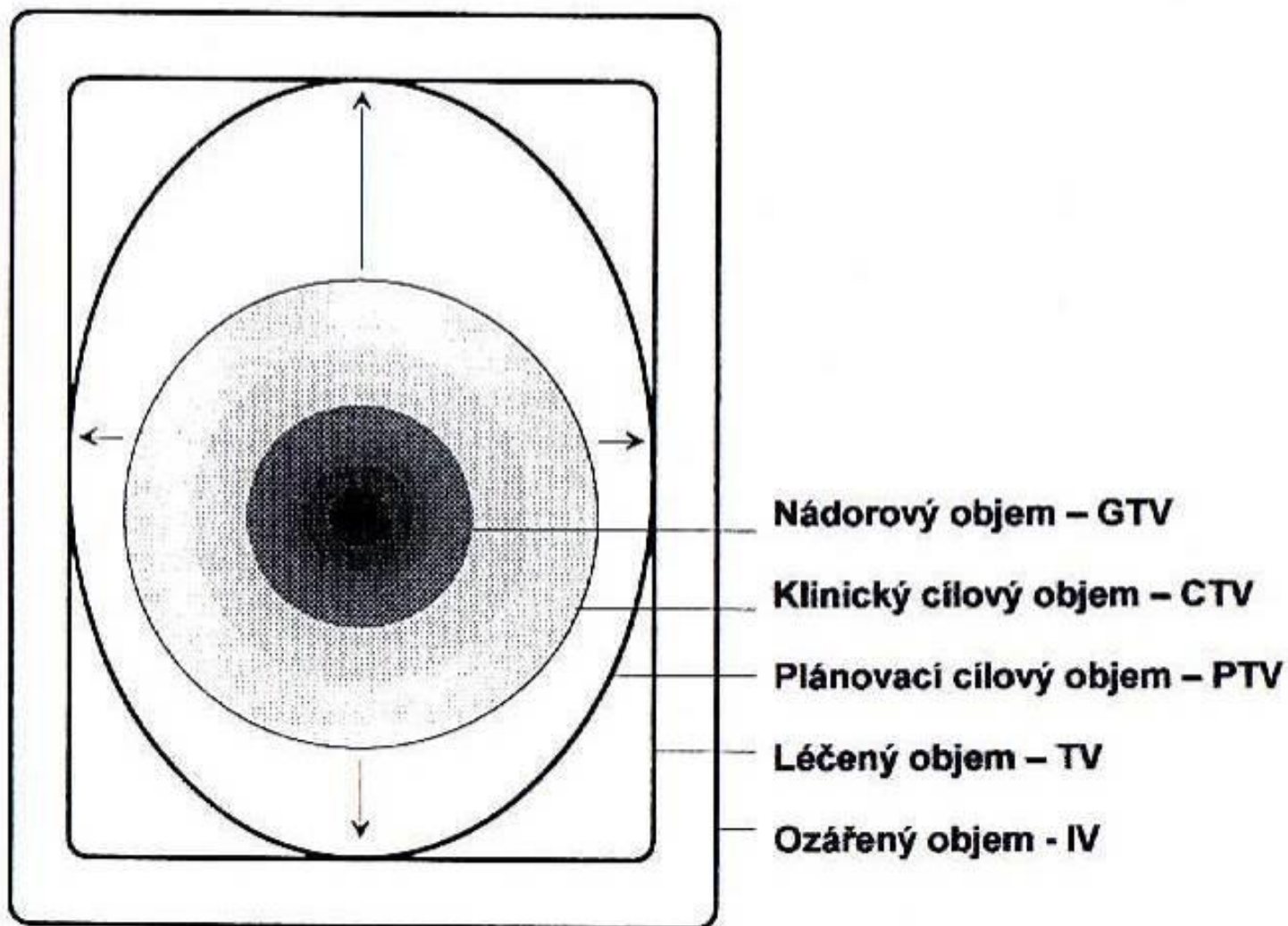
Plánování  
ozařovací techniky

Kontrola dávky ve  
zdravé tkáni

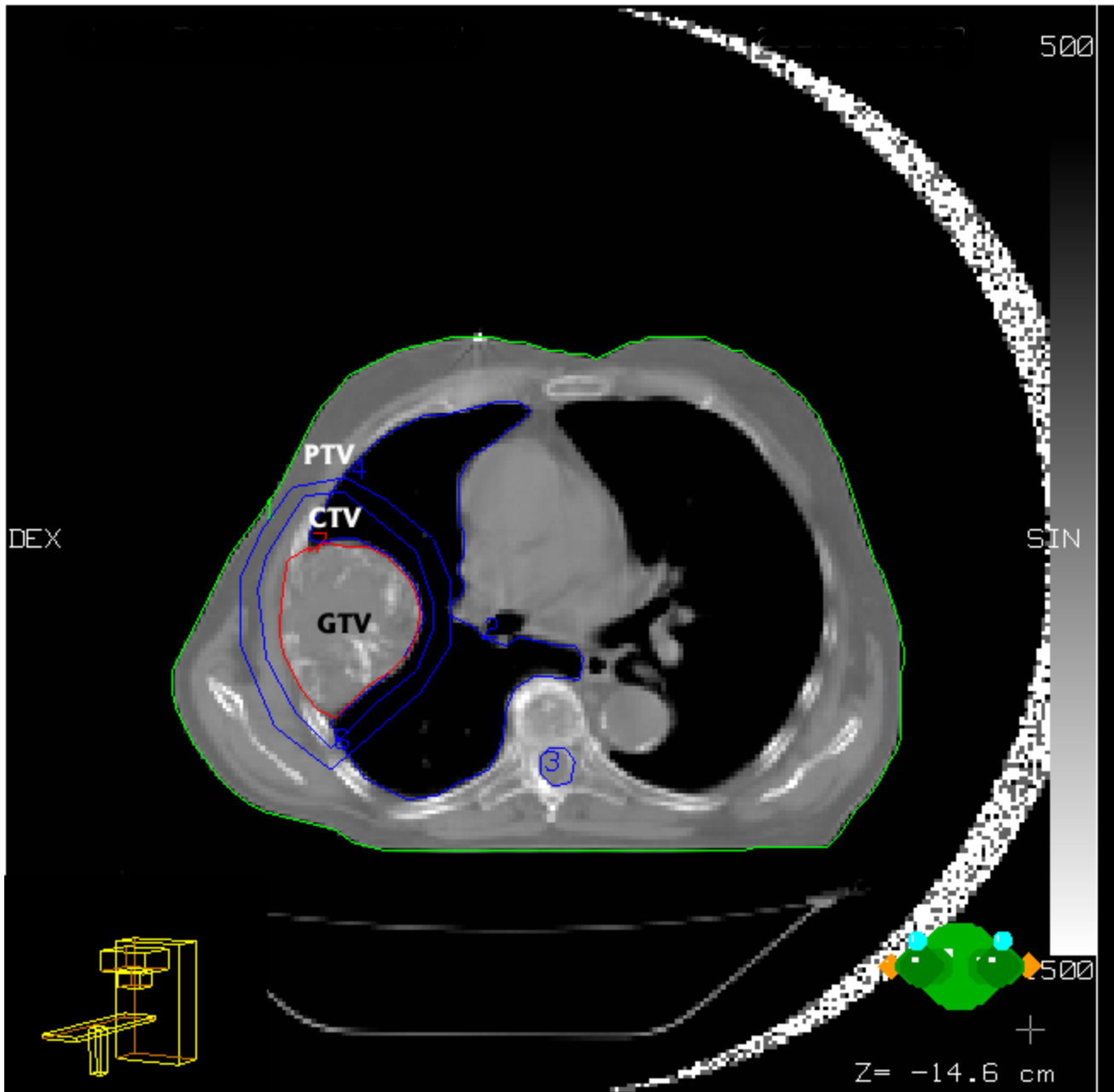
# Cílové objemy

- **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

# Základní pojmy pro plánování radioterapie podle ICRU 50



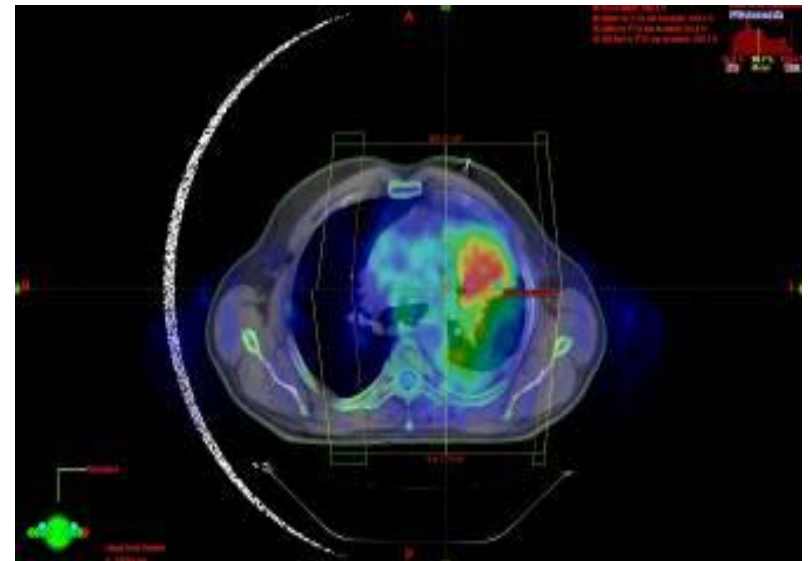
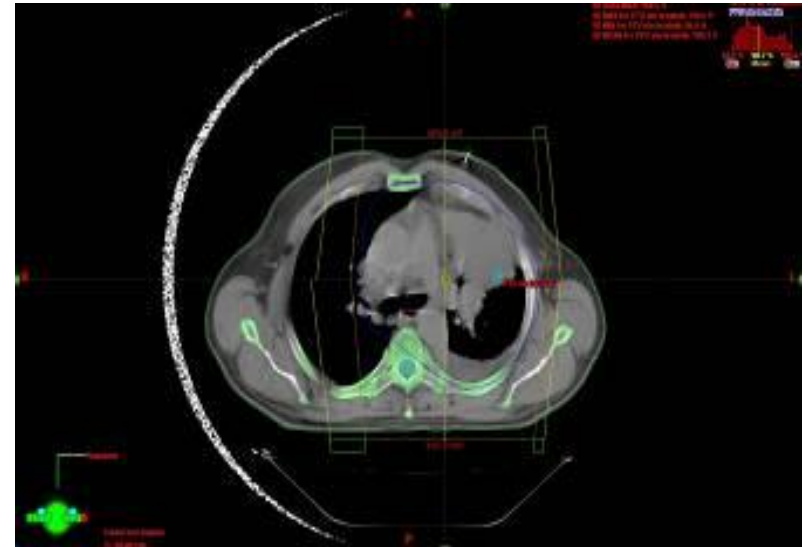
ICRU referenční bod

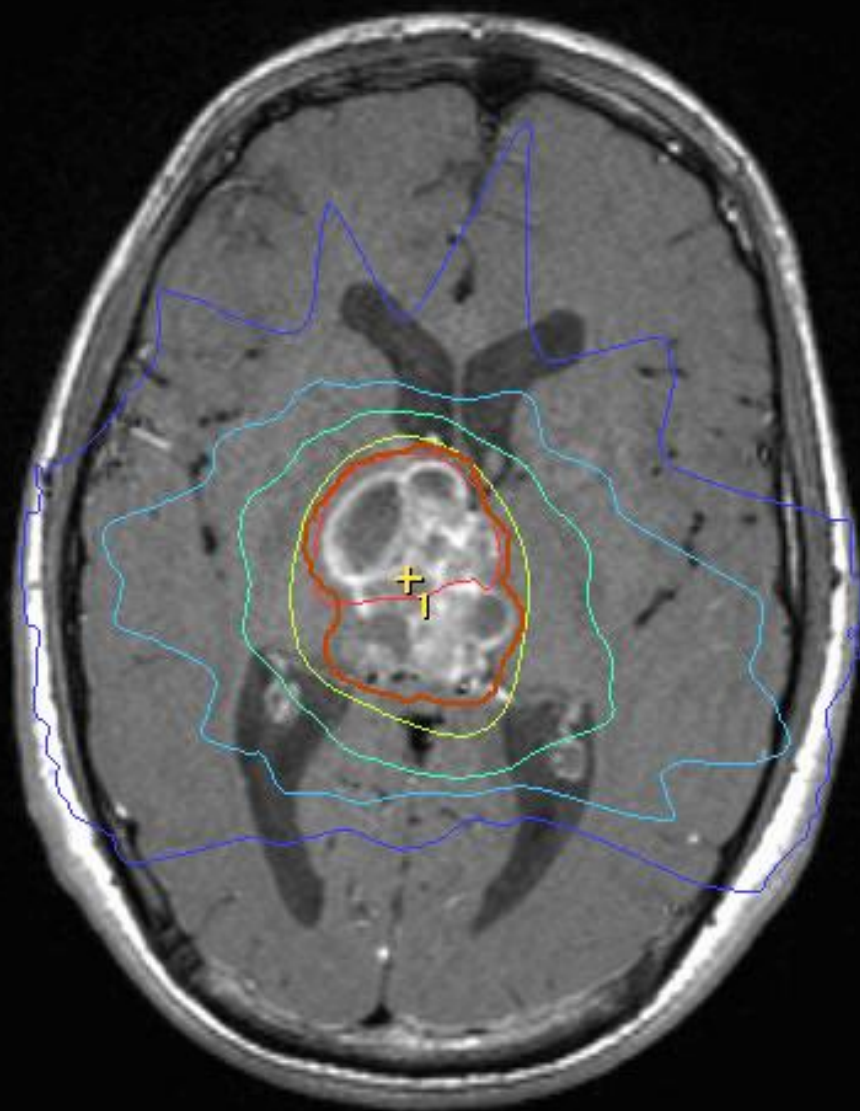




# Biologicky cílový objem

- 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

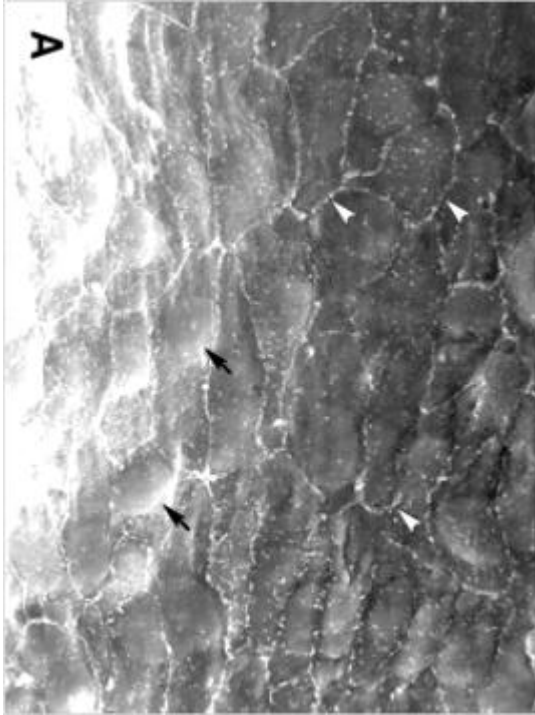
L

# Glioblastoma

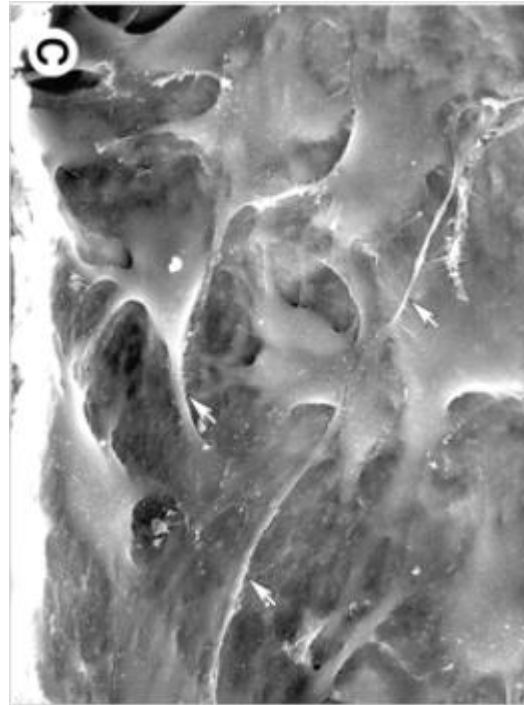
## *Highly Vascular Tumor*

- Microvascular proliferation and tumor hypoxia are pathophysiologic hallmarks of GBM
- Hypoxia  $\rightarrow$  HIF-1 $\alpha$   $\rightarrow$  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

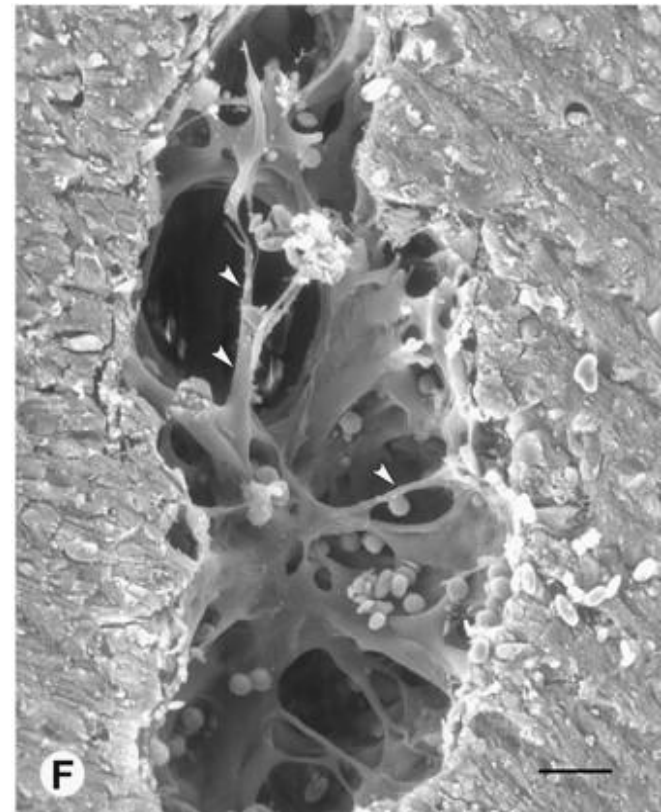
Normal quiescent endothelium



Tumor endothelium with lumen less sprouts

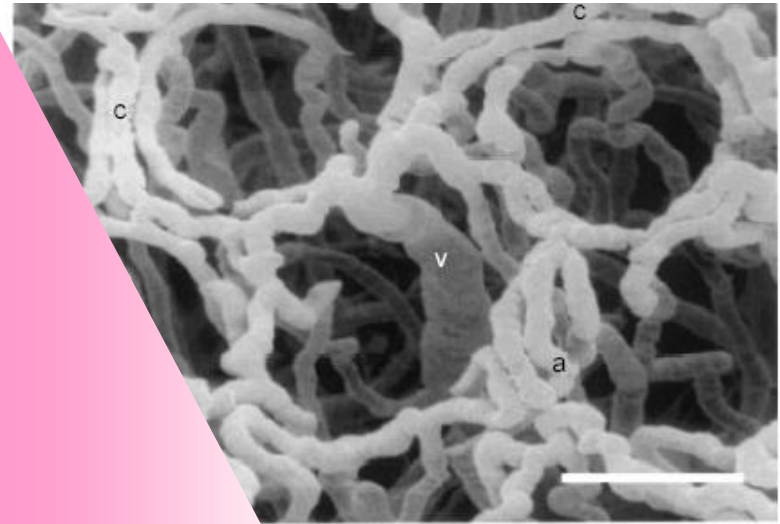
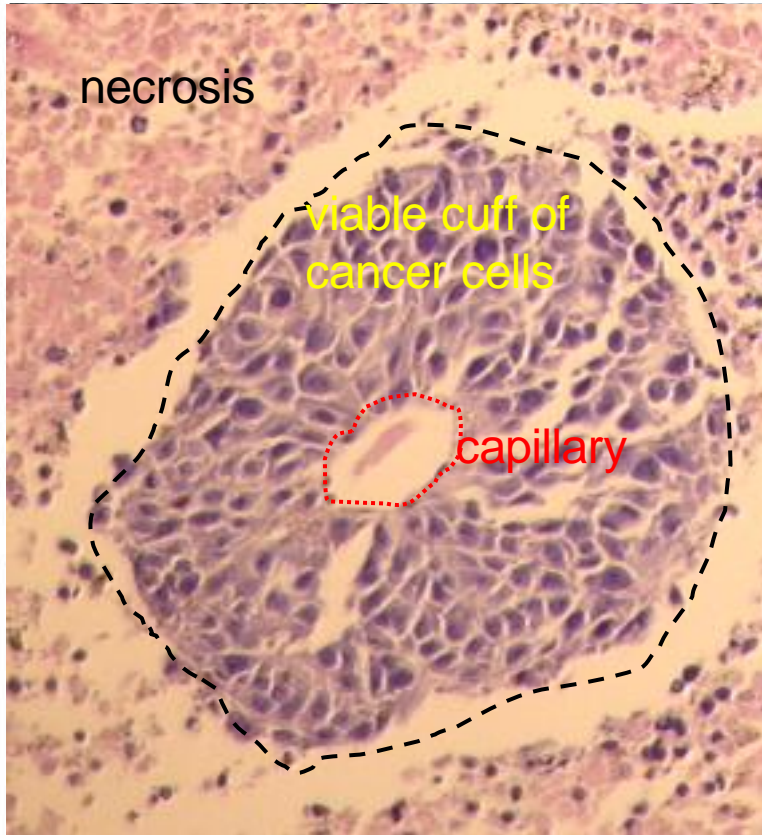


Tumor vessel trabeculations

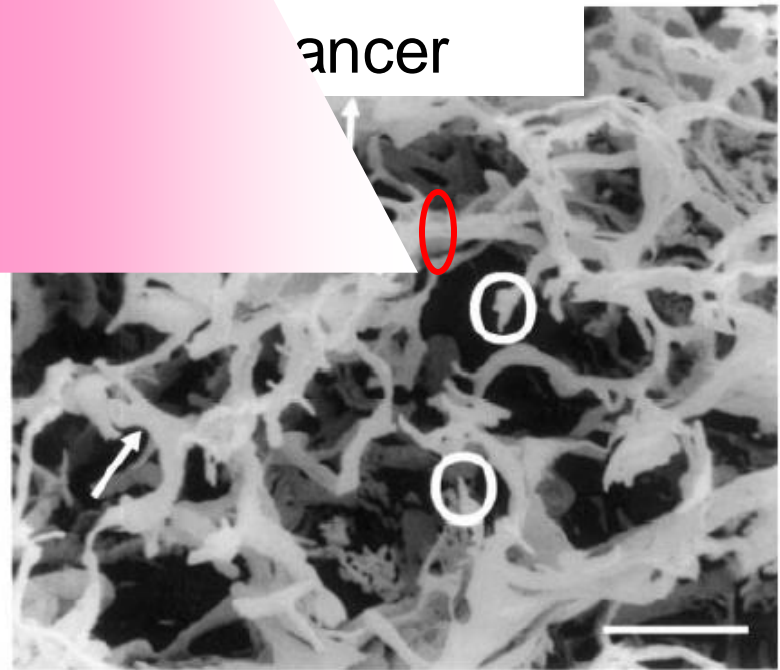
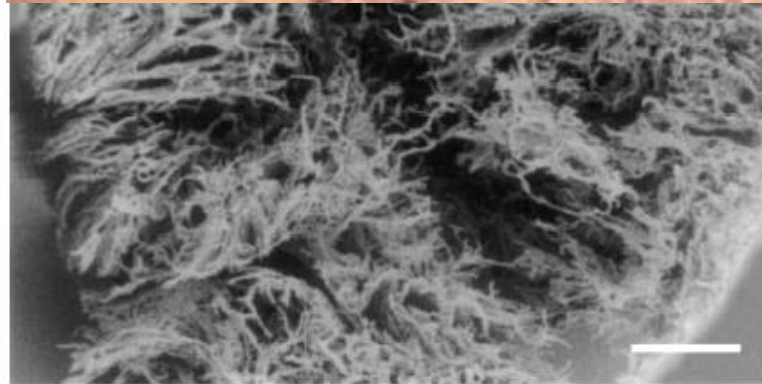


Tumors are angiogenic and angiogenesis-dependent (*Folkman 1971*)

Human colonic mucosa



Colonic adenocarcinoma

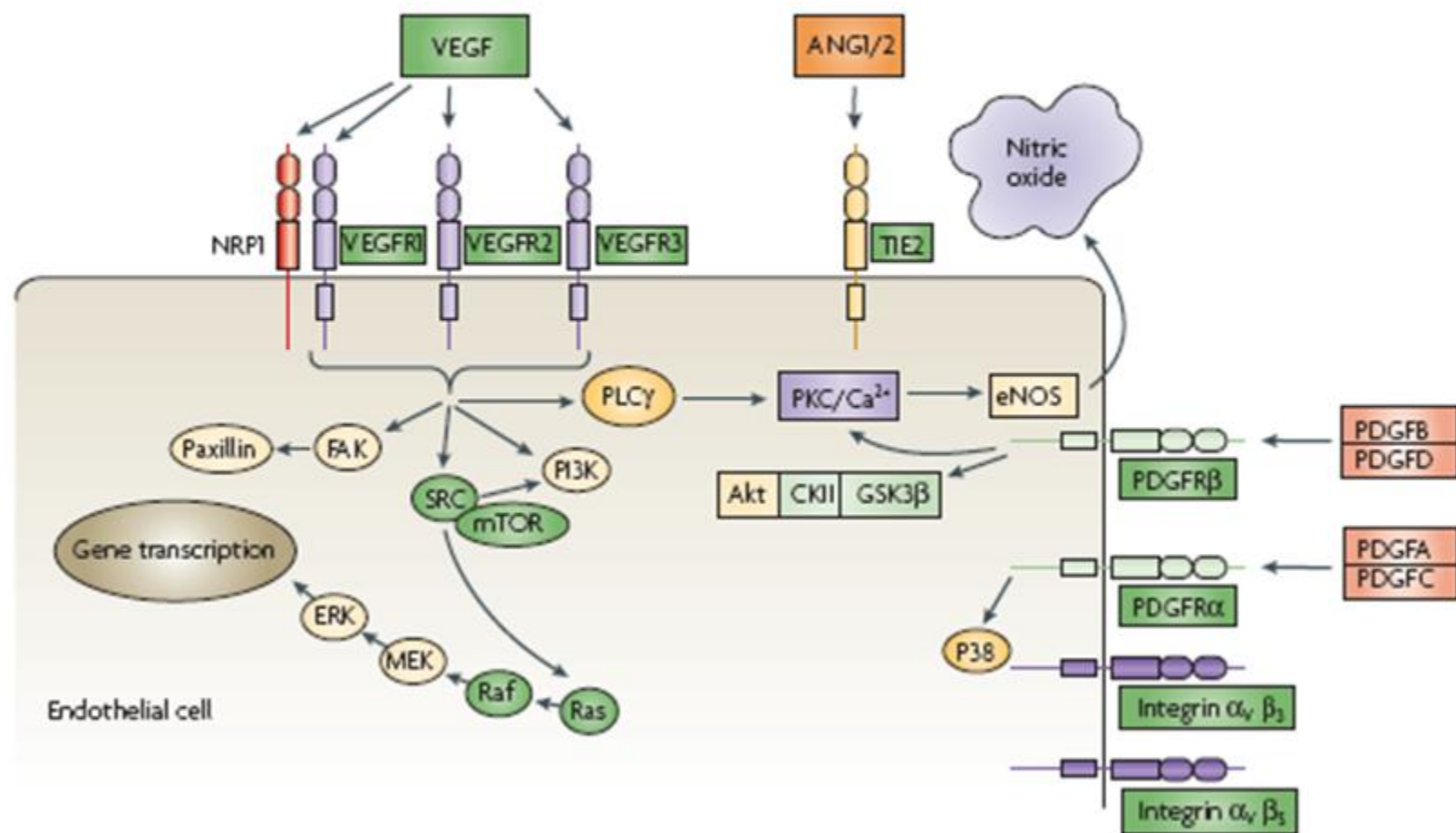


Resin vessel casting/scanning electronmicrogram

*Konerding et al Br. J. Cancer 2001*

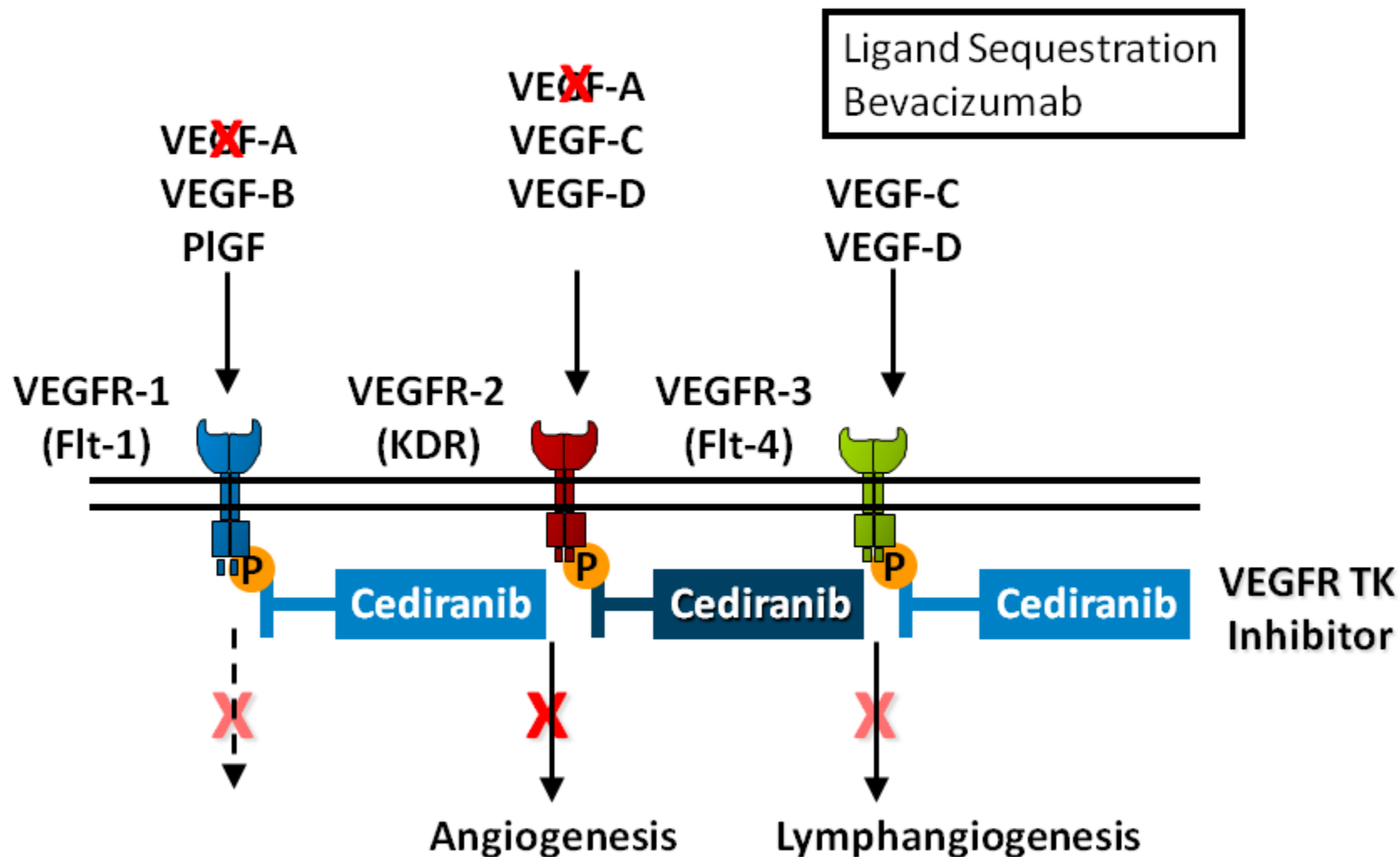
# Glioblastoma

## Multiple Proangiogenic Signaling Pathways



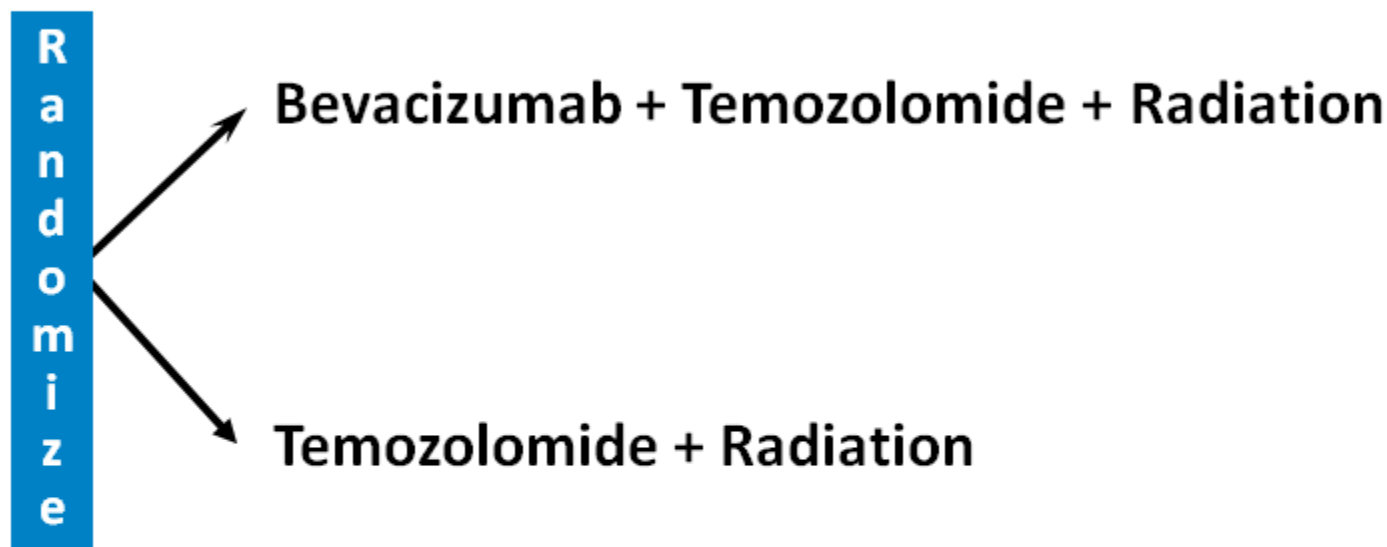
# Bevacizumab and Cediranib

## 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).)

# 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 TJ<sup>1</sup>, Vezina G, Stewart CF, Turner D, Pierson CR, Chen L, Pollack IF, Gajjar A, Kieran MW.

### Author information

#### Abstract

**BACKGROUND:** Cilengitide, an  $\alpha v$  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/m<sup>2</sup>/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 

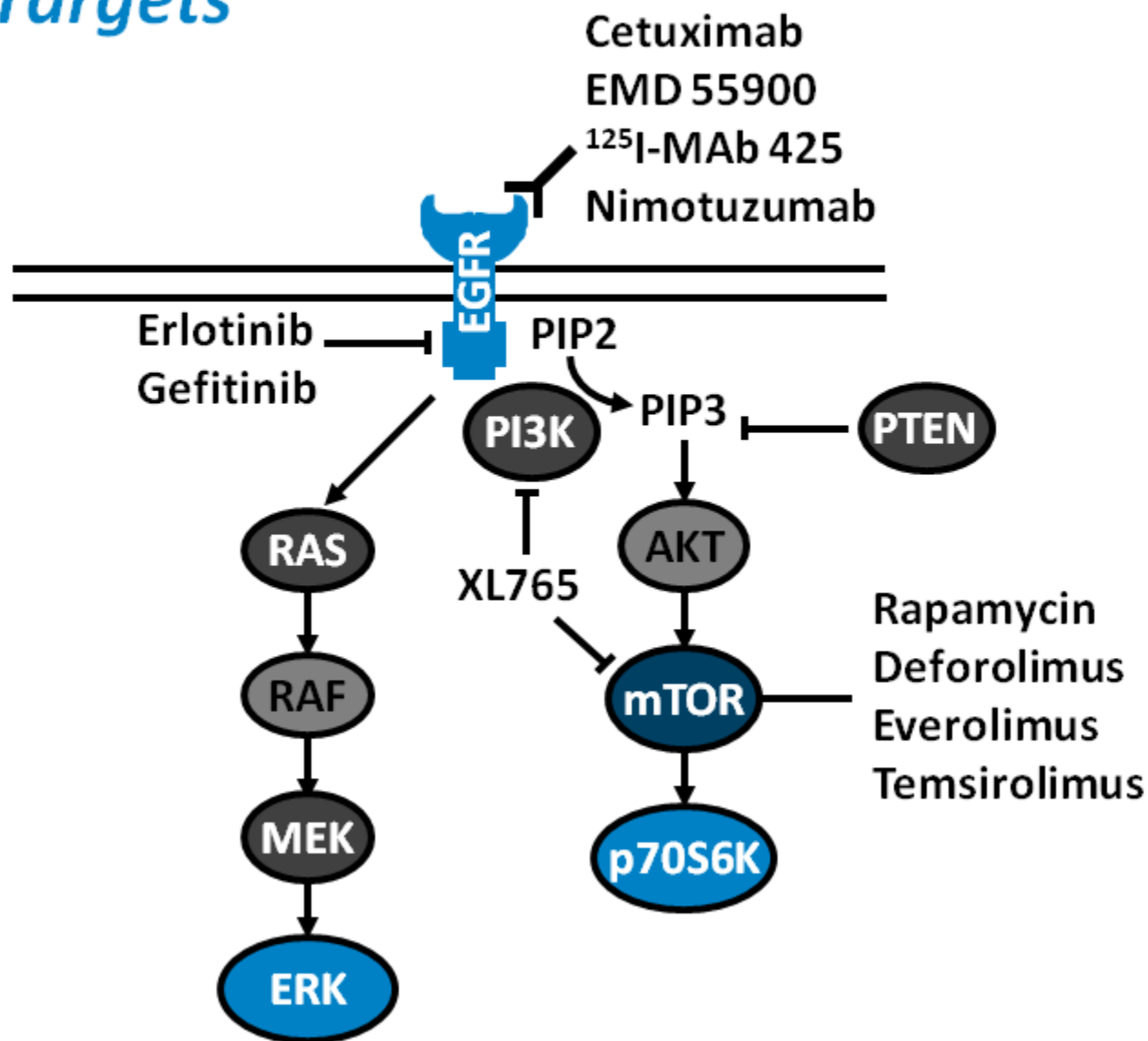
LinkOut - more resources 

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 PY<sup>1</sup>, Chang SM, Lamborn KR, Kuhn JG, Norden AD, Cloughesy TF, Robins HI, Lieberman FS, Gilbert MR, Mehta MP, Drappatz J, Groves MD, Sanaqata S, Liqon AH, Yung WK, Wright JJ, Dancey J, Aldape KD, Prados MD, Liqon 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] PMID: 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 M<sup>1</sup>](#), [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/m<sup>2</sup> was administered weekly, with nimotuzumab 150 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 EO<sup>1</sup>, 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.

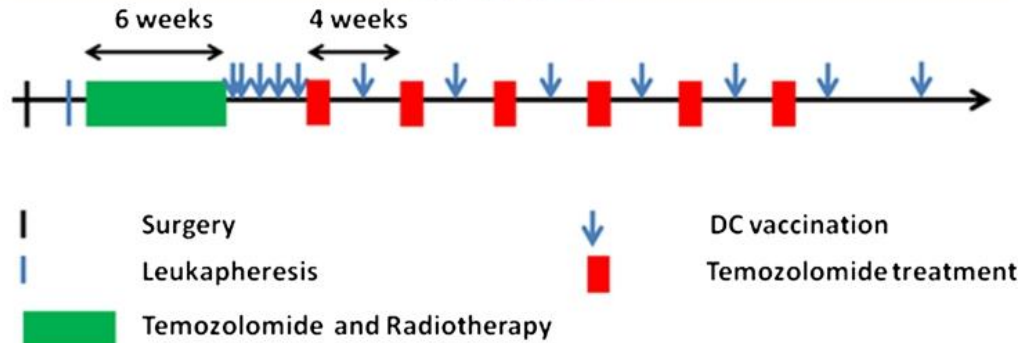
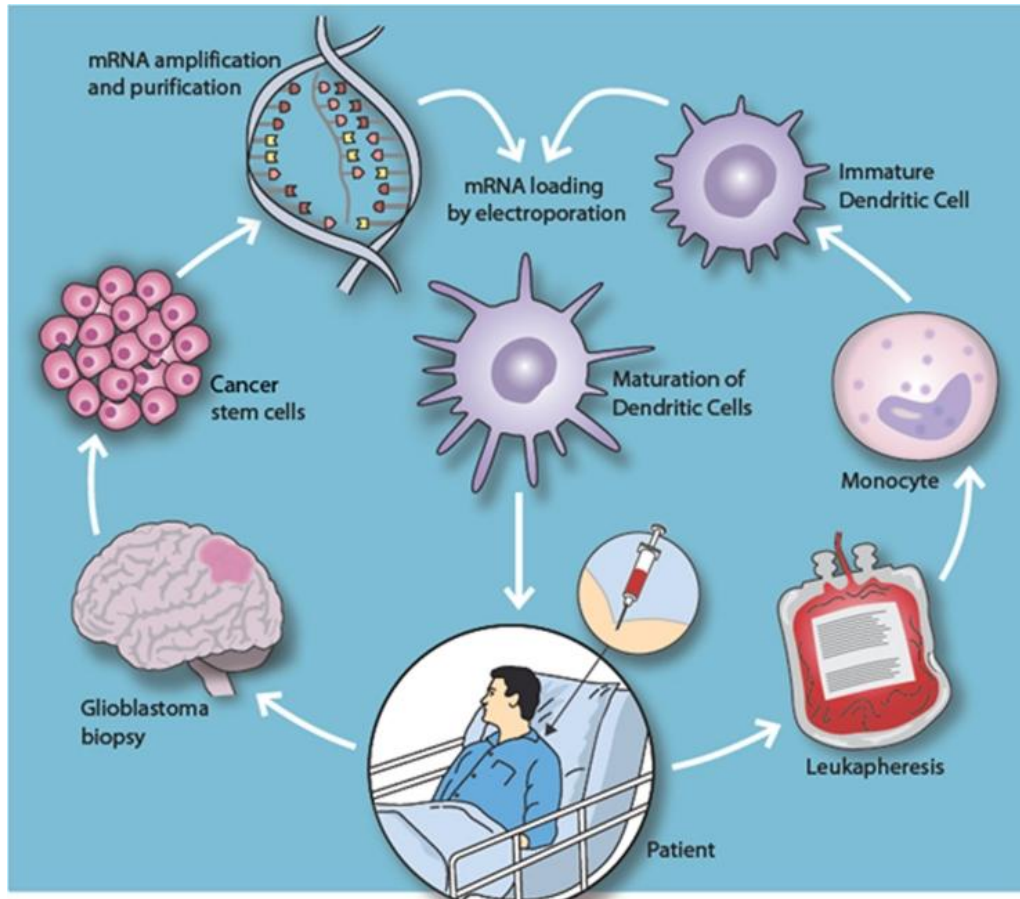
**METHODS:** We here present the first seven patients treated with a dendritic cell (DC)-based vaccine targeting CSCs in a solid tumor. Brain tumor biopsies were dissociated into single-cell suspensions, and autologous CSCs were expanded in vitro as tumorspheres. From these, CSC-mRNA was amplified and 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).

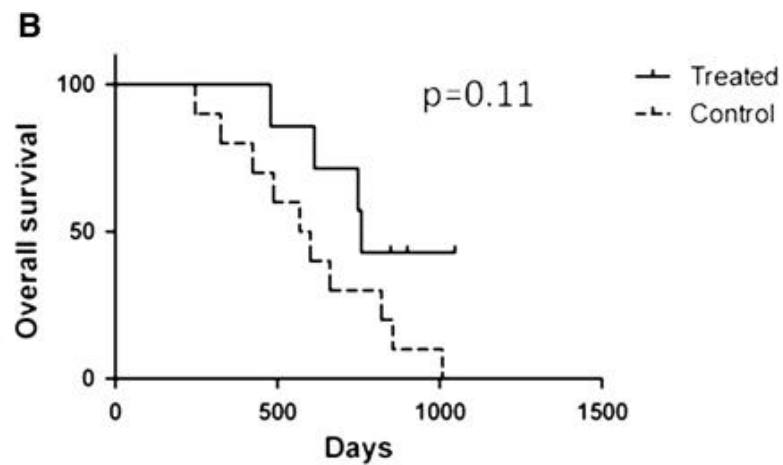
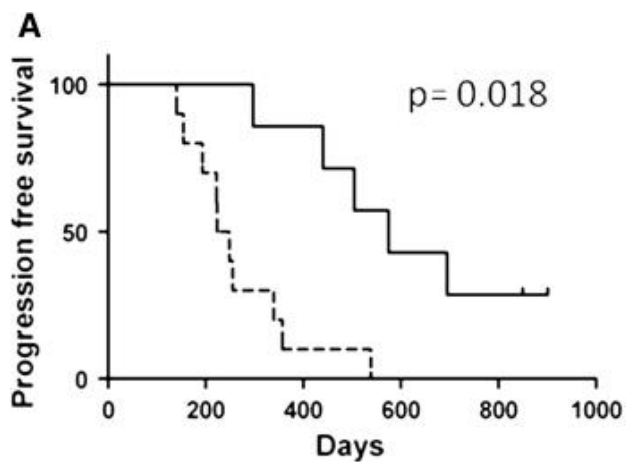
**CONCLUSION:** These findings suggest that vaccination against glioblastoma stem cells is safe, well-tolerated, and may prolong progression-free survival.

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 <sup>3</sup> , mean	16.6	15.8	0.9
Postopr. tumorvolume, cm <sup>3</sup> , 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

Display Settings:  Abstract

Send to:

Oncoimmunology. 2013 Mar 1;2(3):e23401.

### The natural killer cell response and tumor debulking are associated with prolonged survival in recurrent glioblastoma patients receiving dendritic cells loaded with autologous tumor lysates.

Pellegratta S<sup>1</sup>, Eoli M, Frigerio S, Antozzi C, Bruzzone MG, Cantini G, Nava S, Anghileri E, Cuppini L, Cuccarini V, Ciusani E, Dossena M, Pollo B, Manteqazza R, Parati EA, Finocchiaro G.

#### Author information

#### Abstract

Recurrent glioblastomas (GBs) are highly aggressive tumors associated with a 6-8 mo survival rate. In this study, we evaluated the possible benefits of an immunotherapeutic strategy based on mature dendritic cells (DCs) loaded with autologous tumor-cell lysates in 15 patients affected by recurrent GB. The median progression-free survival (PFS) of this patient cohort was 4.4 mo, and the median overall survival (OS) was 8.0 mo. Patients with small tumors at the time of the first vaccination (< 20 cm<sup>3</sup>; n = 8) had significantly longer PFS and OS than the other patients (6.0 vs. 3.0 mo, p = 0.01; and 16.5 vs. 7.0 mo, p = 0.003, respectively). CD8<sup>+</sup> T cells, CD56<sup>+</sup> natural killer (NK) cells and other immune parameters, such as the levels of transforming growth factor  $\beta$ , vascular endothelial growth factor, interleukin-12 and interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), were measured in the peripheral blood and serum of patients before and after immunization, which enabled us to obtain a vaccination/baseline ratio (V/B ratio). An increased V/B ratio for NK cells, but not CD8<sup>+</sup> T cells, was significantly associated with prolonged PFS and OS. Patients exhibiting NK-cell responses were characterized by high levels of circulating IFN $\gamma$  and E4BP4, an NK-cell transcription factor. Furthermore, the NK cell V/B ratio was inversely correlated with the TGF $\beta$ 2 and VEGF V/B ratios. These results suggest that tumor-loaded DCs may increase the survival rate of patients with recurrent GB after effective tumor debulking, and emphasize the role of the NK-cell response in this therapeutic setting.

KEYWORDS: IFN $\gamma$ , NK cells, dendritic cells, glioblastoma, immunotherapy

PMID: 23802079 [PubMed] PMCID: PMC3661164 Free PMC Article

Images from this publication. See all images (5) Free text



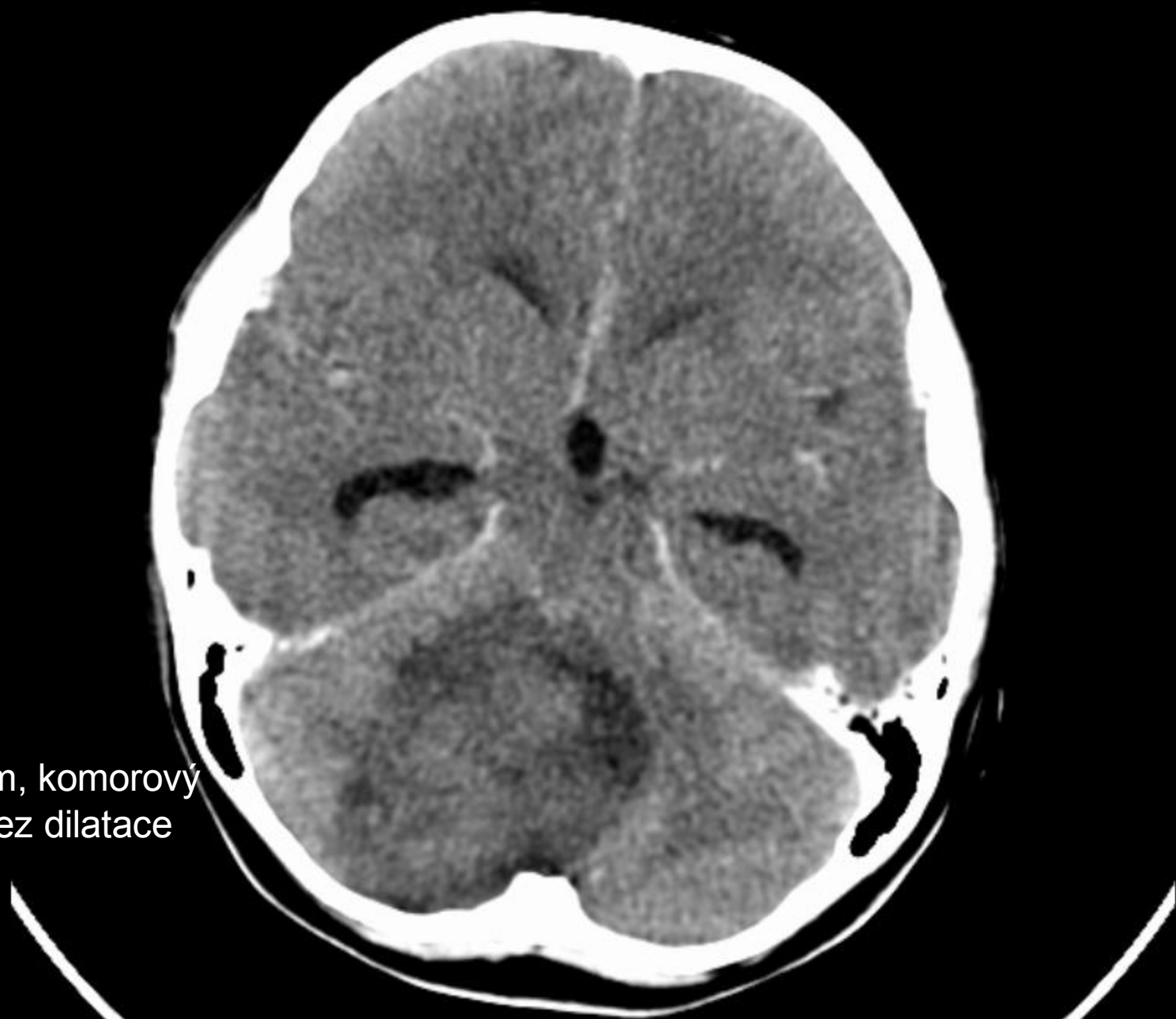
## Děti :

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

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

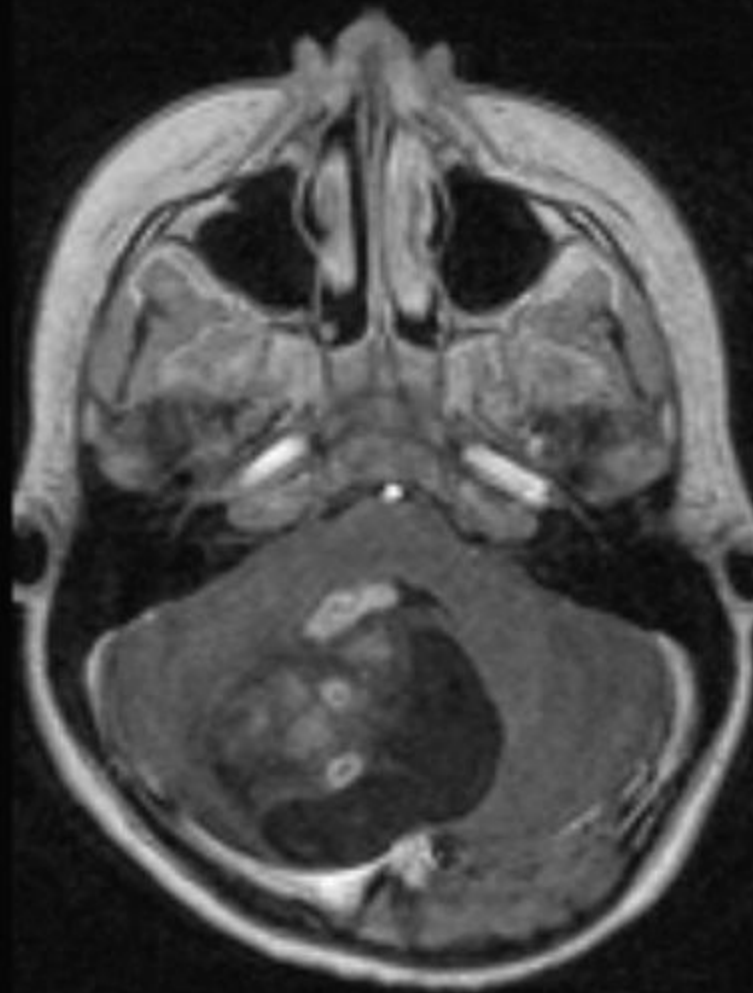
- **low-grade astrocytomy (WHO gr. 1 a WHO gr. 2):**
- – 30–40 % primárních nádorů CNS u dětí; **nejčastější jsou low-grade astrocytomy mozečku**, tvoří 20–35 % všech nádorů zadní jámy dětí; **supratentoriální nádory** postihují především optické dráhy, **hypothalamus, hemisféry**; astrocytomy míchy 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



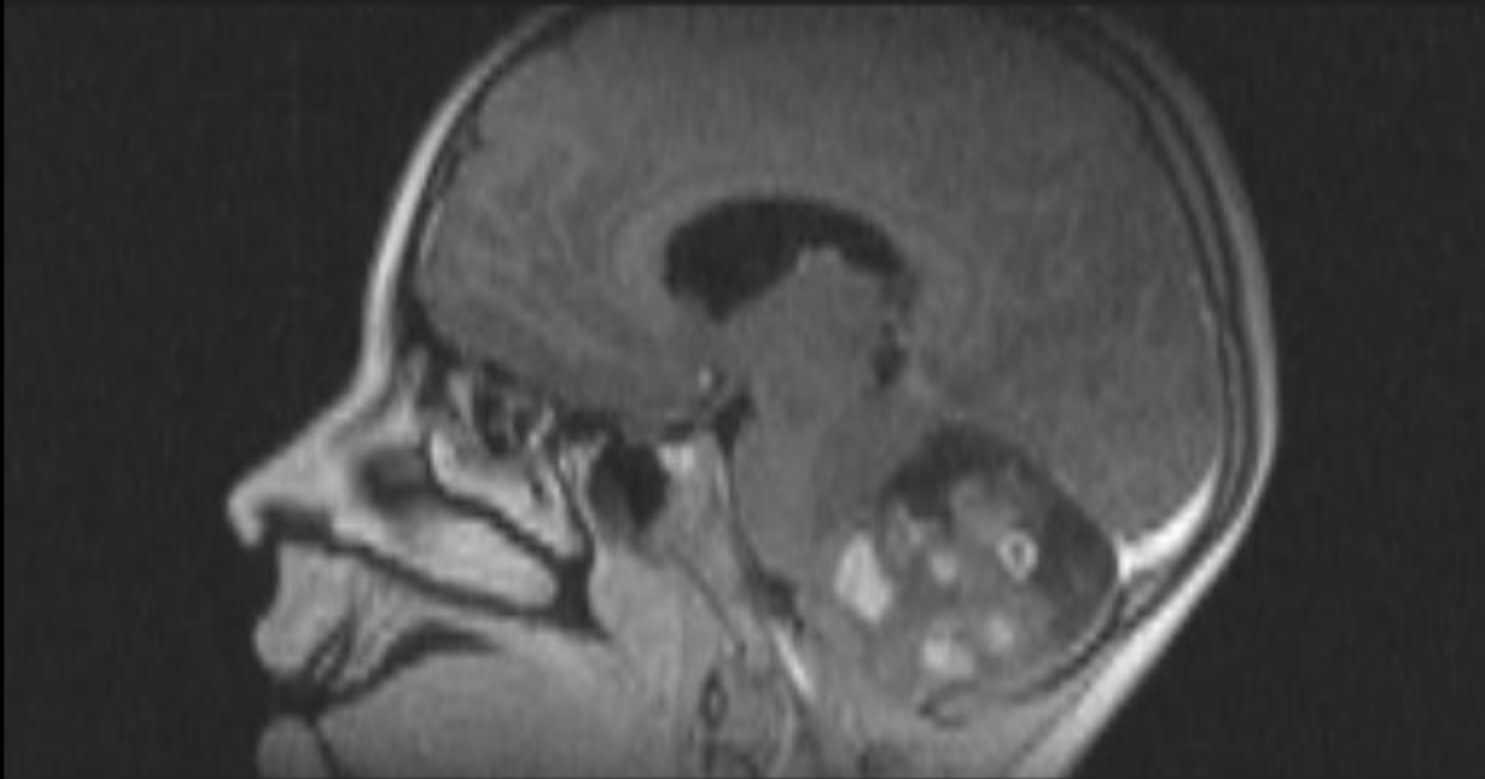
6,5 x 5 cm, komorový  
systém bez dilatace

AP

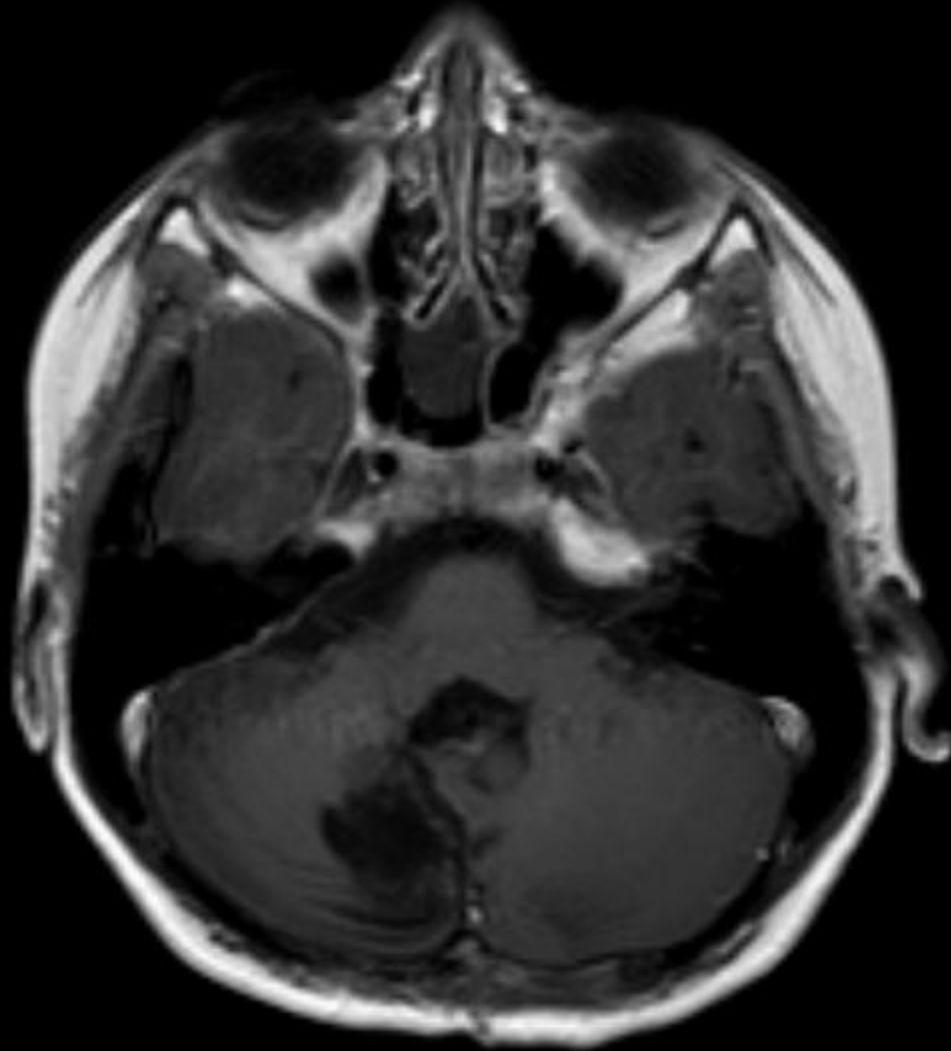


PH



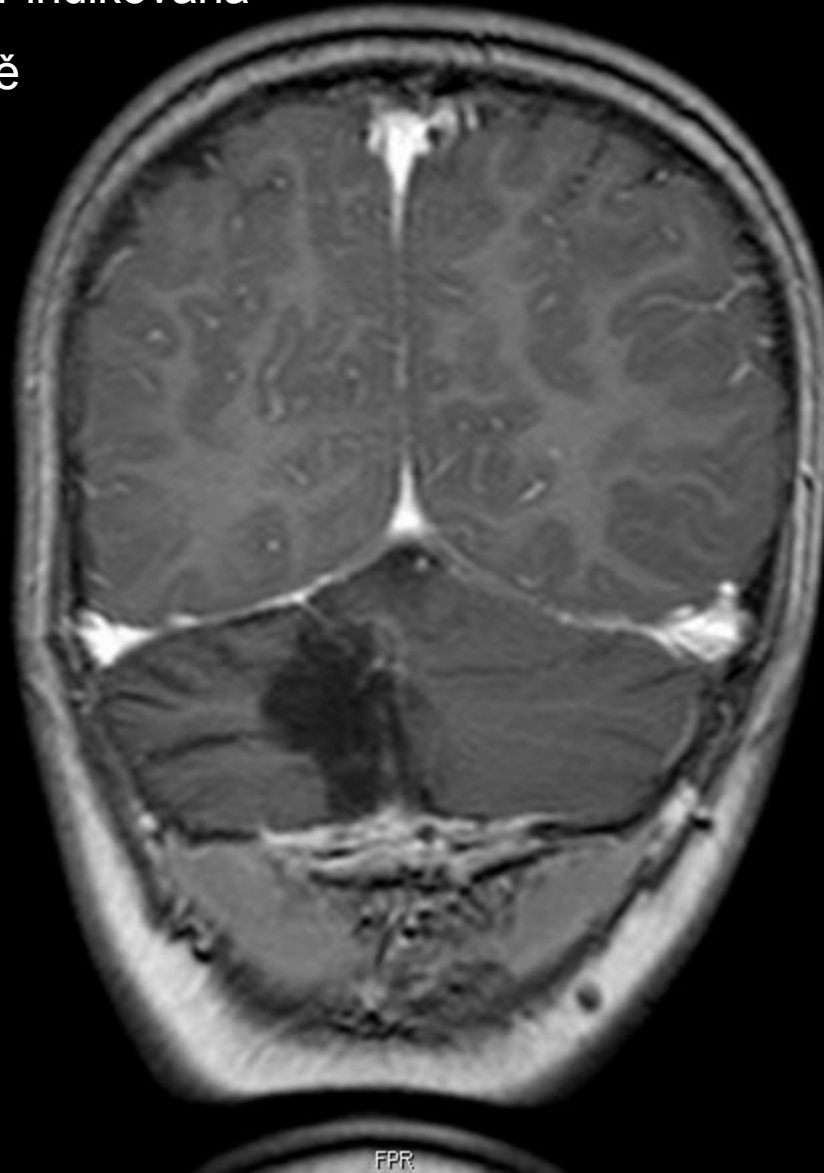


AFL

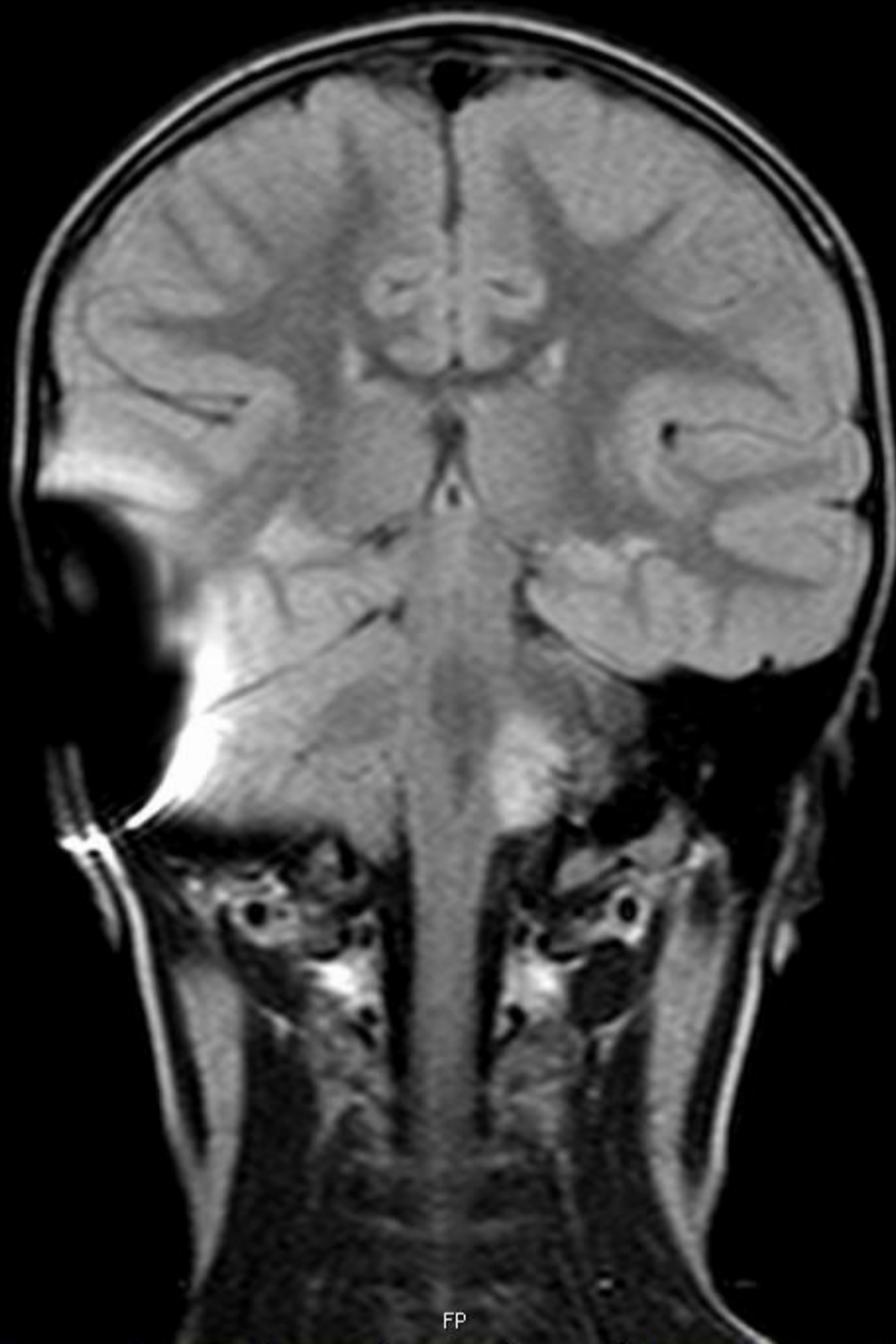


PHR

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



- 4-letá dívka, půl roku pozorují rodiče natažení 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

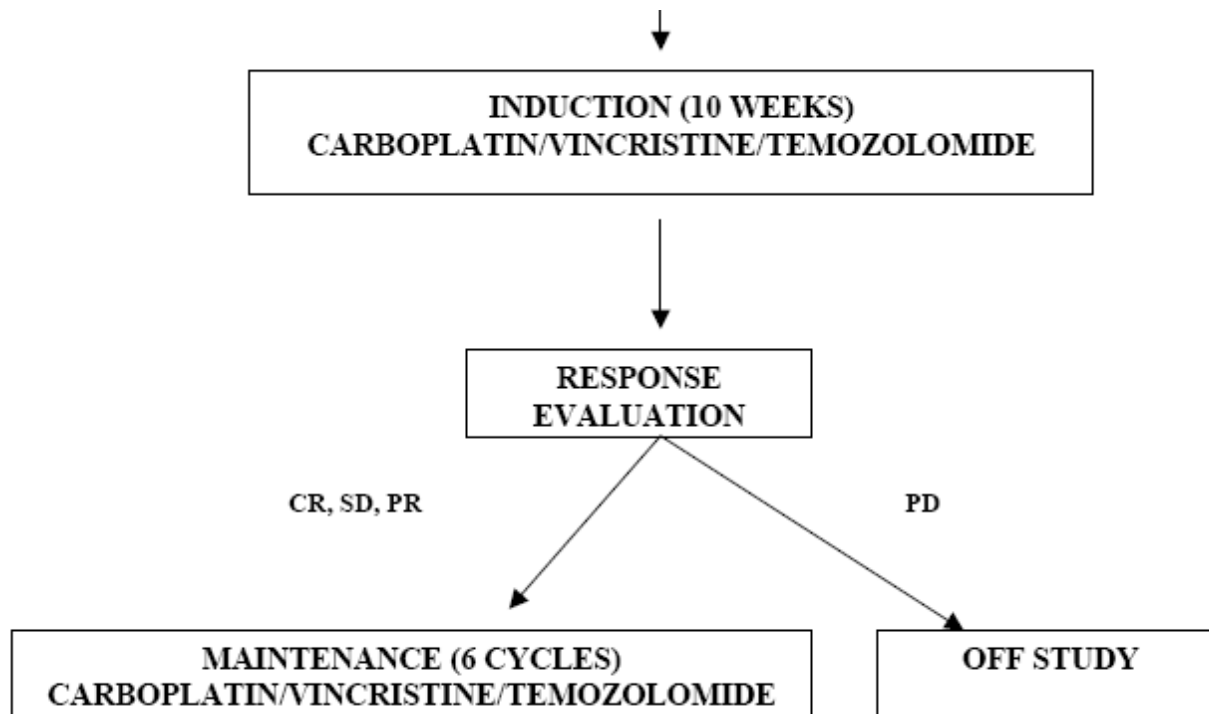
V-P shunt

parciální resekcí 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

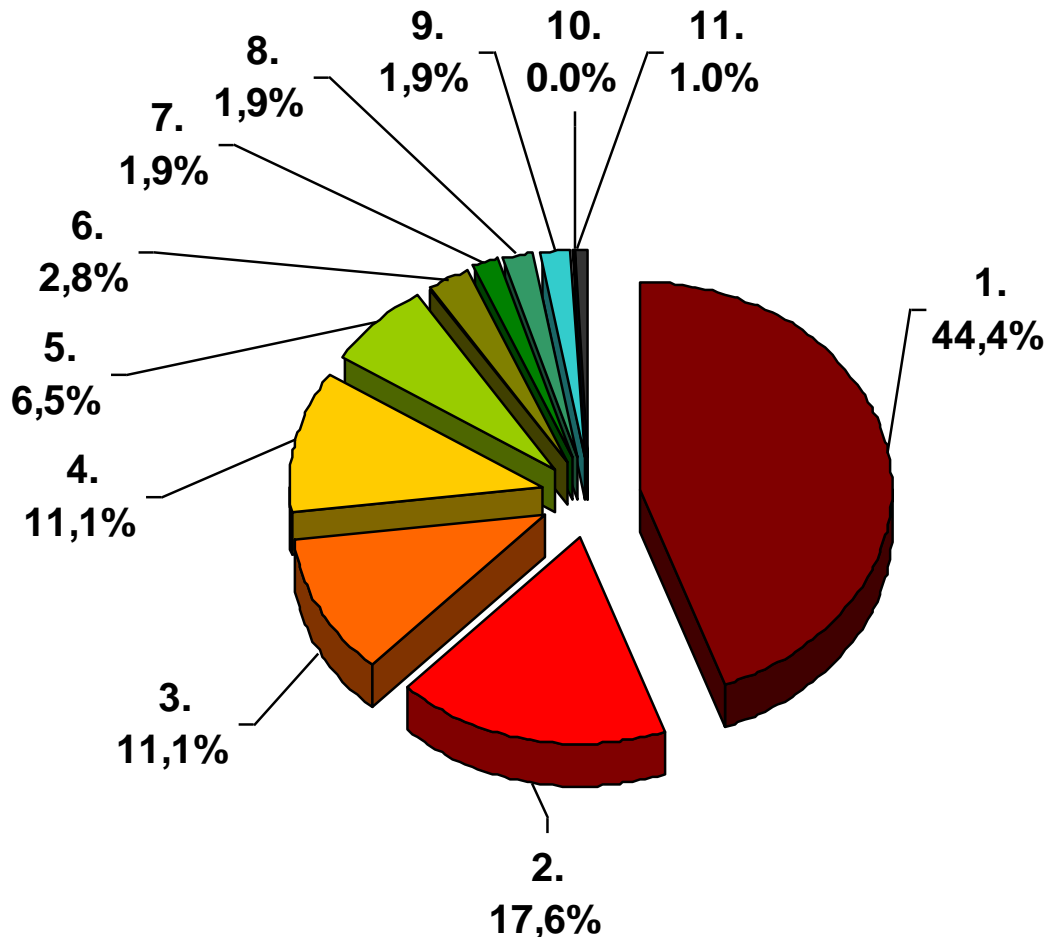
biopsie (malfunkce VP  
shuntu): pilocytický  
astocytom, gr 1





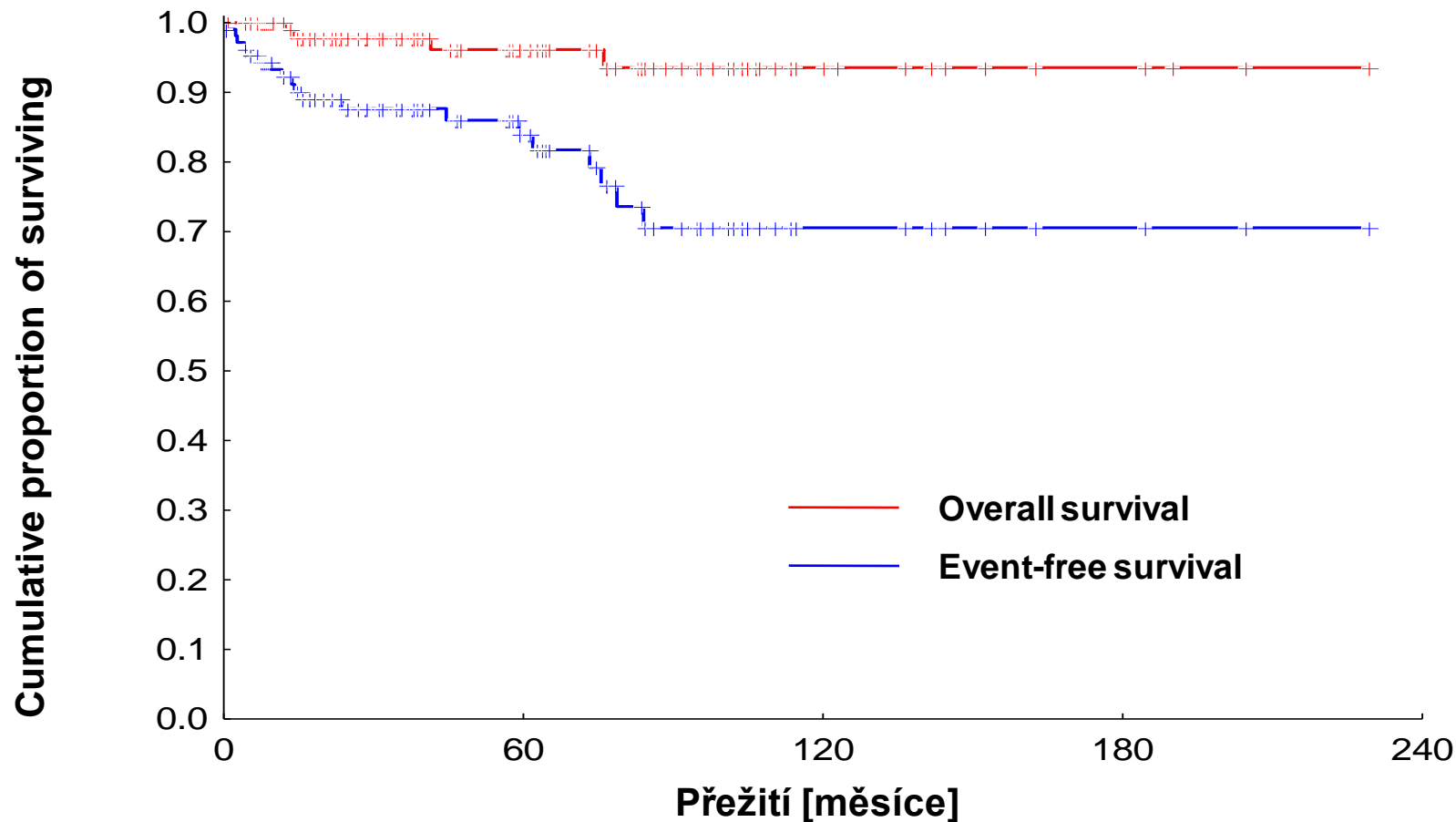
# LGG, KDO, 108 pacientů

## 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

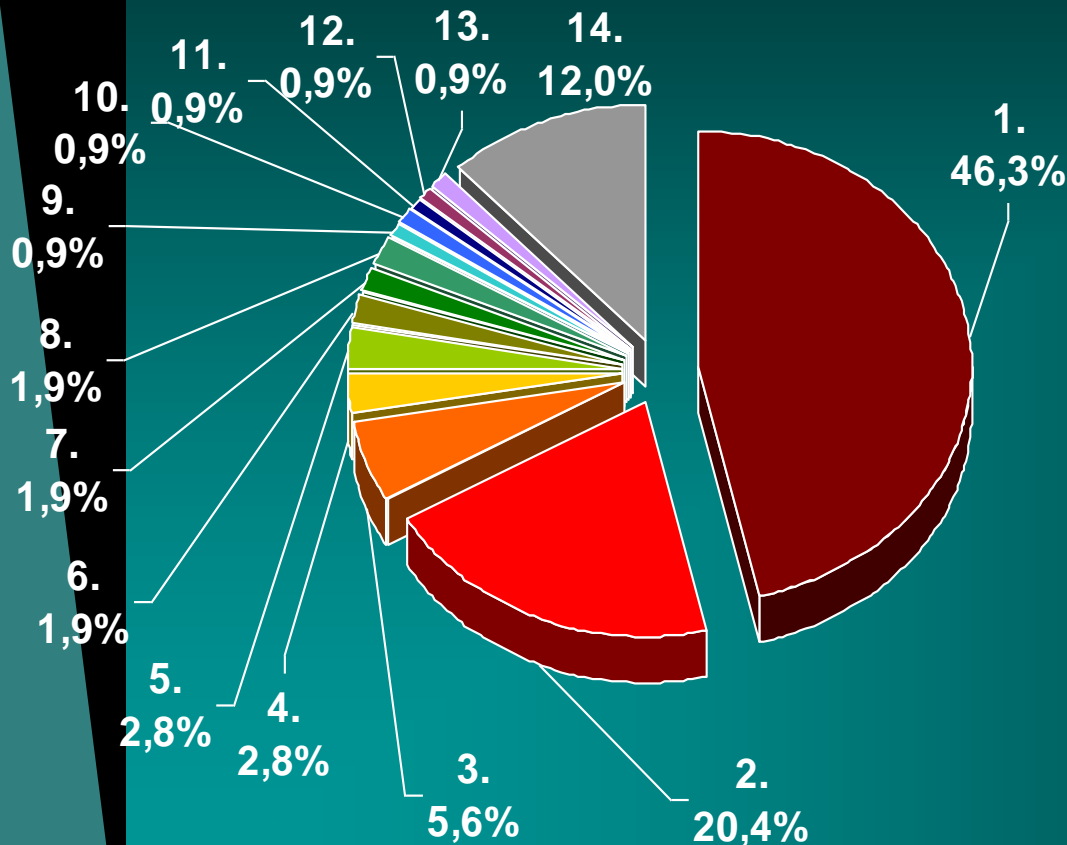


**3-year OS = 97.8%, 5-year OS = 96.2%**

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

# Populace pacientů II (N=108)

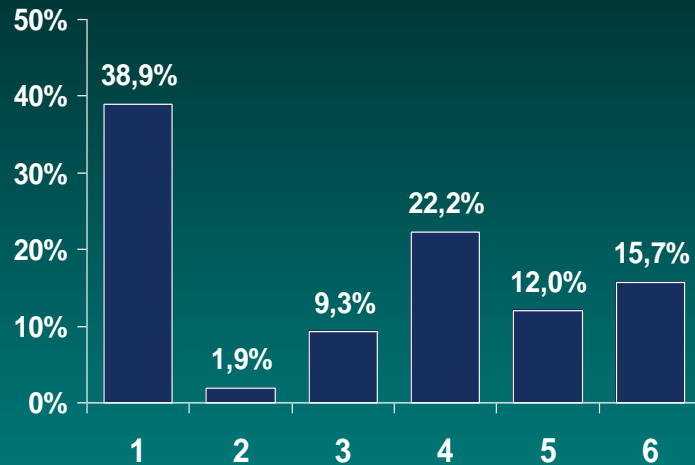
## Histologické subtypy



1.	Pilocyctic astrocytoma
2.	Fibrillary astrocytoma
3.	Oligodendroglioma
4.	Pilocyctic / Fibrillary astrocytoma
5.	Subependymal giant cell astrocytoma
6.	Oligoastrocytoma
7.	Optic glioma
8.	Gemistocytic astrocytoma
9.	Protoplasmic astrocytoma
10.	Desmoplastic astrocytoma
11.	Astrocytoma (without further specification)
12.	Ganglioglioma
13.	Fibrillary / Pilocyctic / Protoplasmic a. (mixed type)
14.	Unknown (not biopsied)

# Populace pacientů IV (N=108)

## Rozsah resekce



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

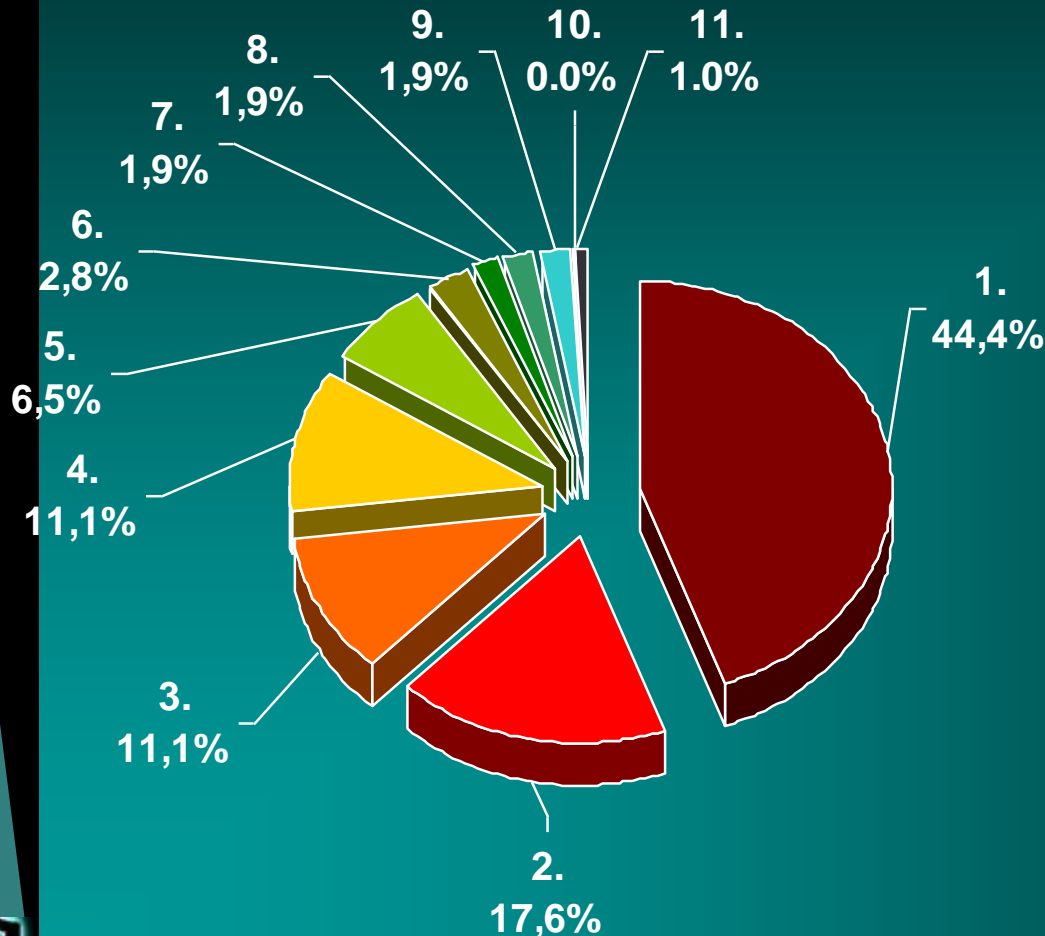
## Lokalizace



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

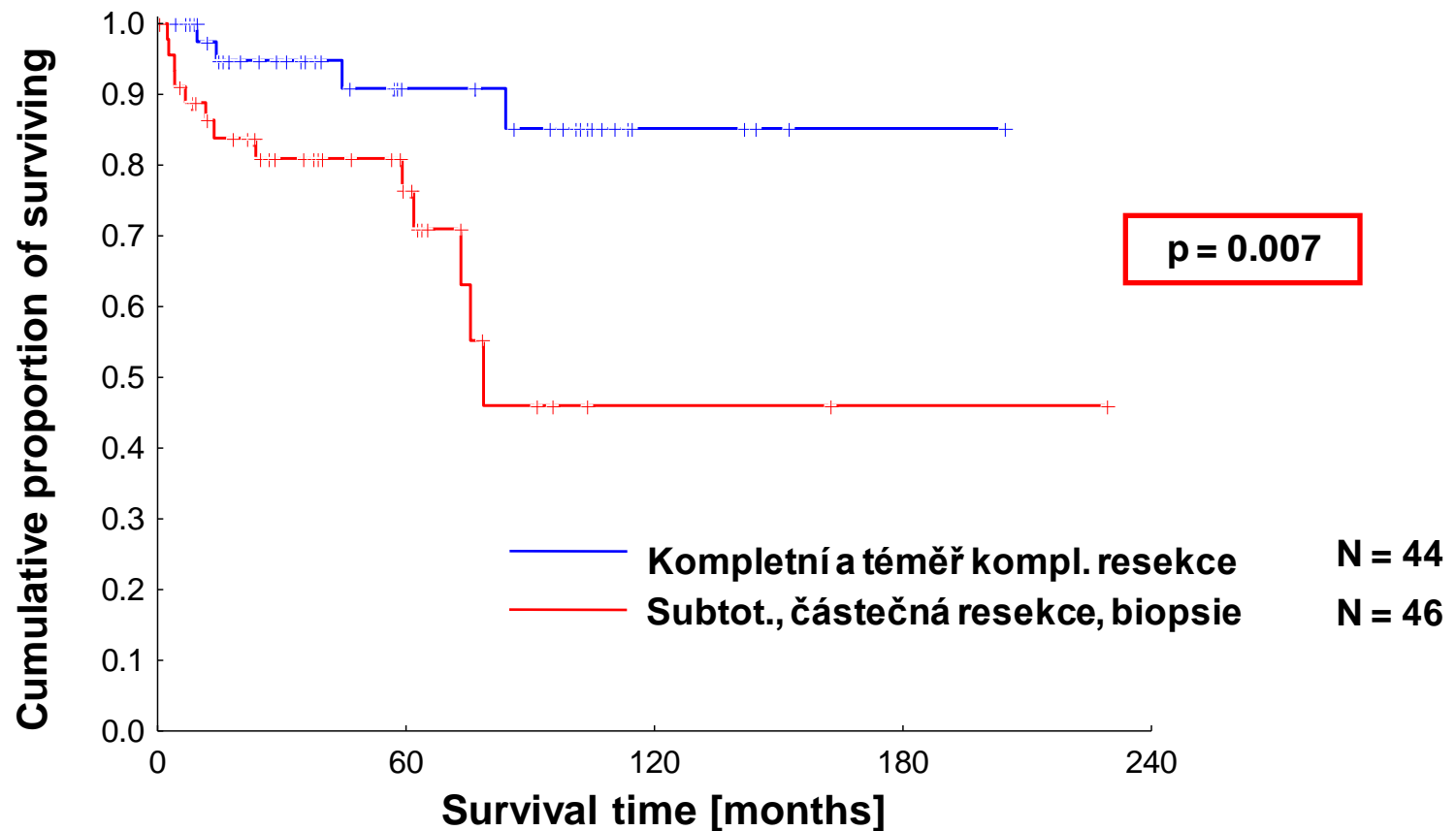
# Populace pacientů V (N=108)

## 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

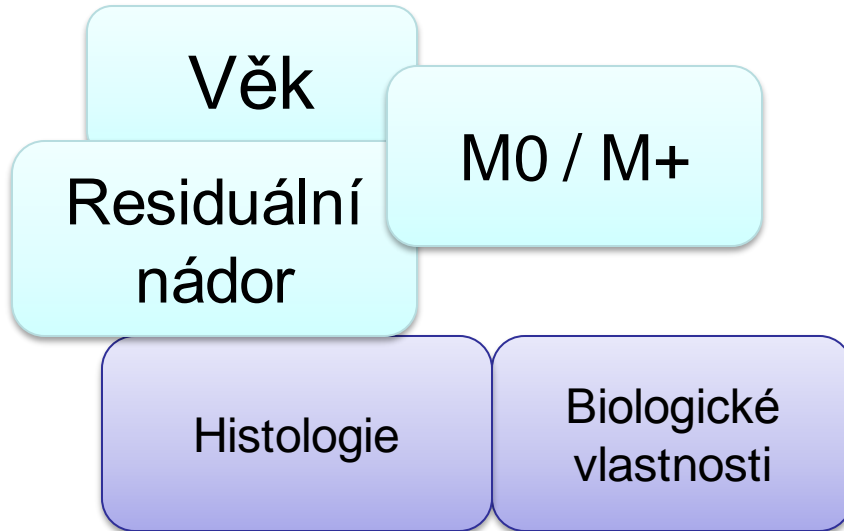
	Relativní incidence	Věk (roky)
<b><u>Astrocytomy, low-grade</u></b> , z toho:	<b>35 %</b>	2–10
– supratentoriální lokalizace	13 %	>6
– infratentoriální lokalizace	22 %	2–10
<b>Astrocytomy, high-grade</b> , (anaplastický astrocytom a multiforní glioblastom)	<b>8 %</b>	<1, >6
<b><u>Nádory mozkového kmene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



# MEDULOBLASTOM



## standardní riziko (SR)

**pacient starší 3 let,  
bez přítomnosti mts  
radikální resekce  
resp. reziduum < 1,5 cm<sup>2</sup>**

## vysoké riziko (HR)

**pacient nesplňující výše uvedená  
kritéria**



**(Chang et al., 1969)**

**M0: bez metastáz**

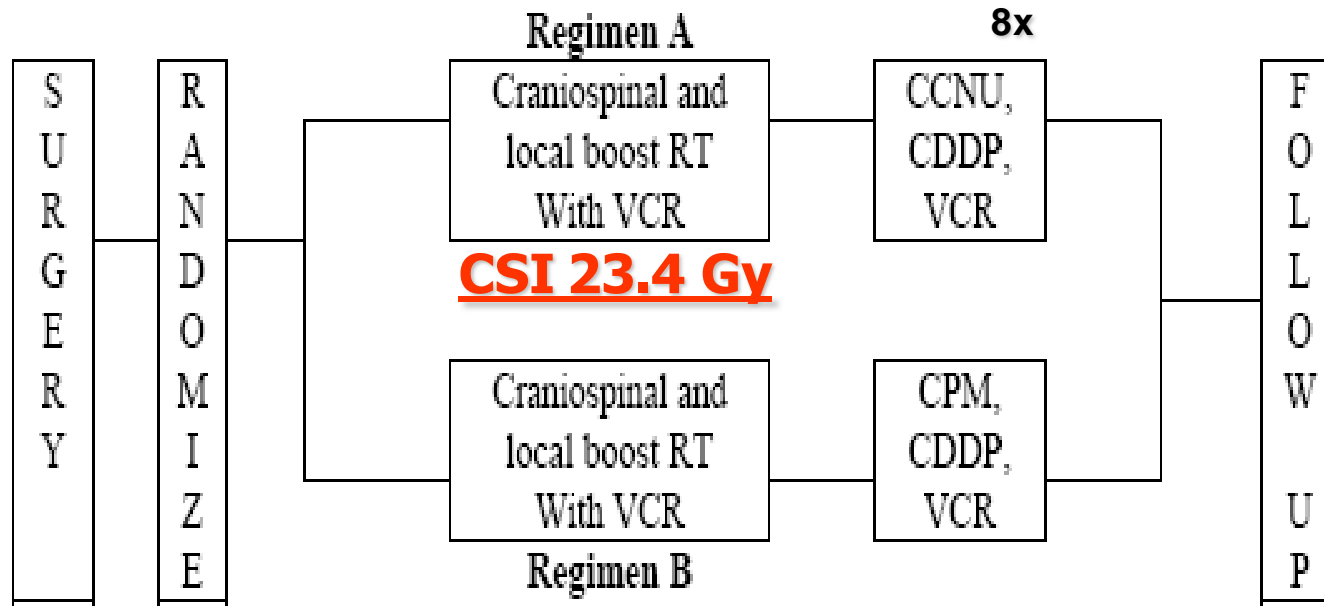
**M1: mikroskopická  
diseminace**

**M2: makroskopické  
intrakraniální mts**

**M3: makroskopické  
spinální mts**

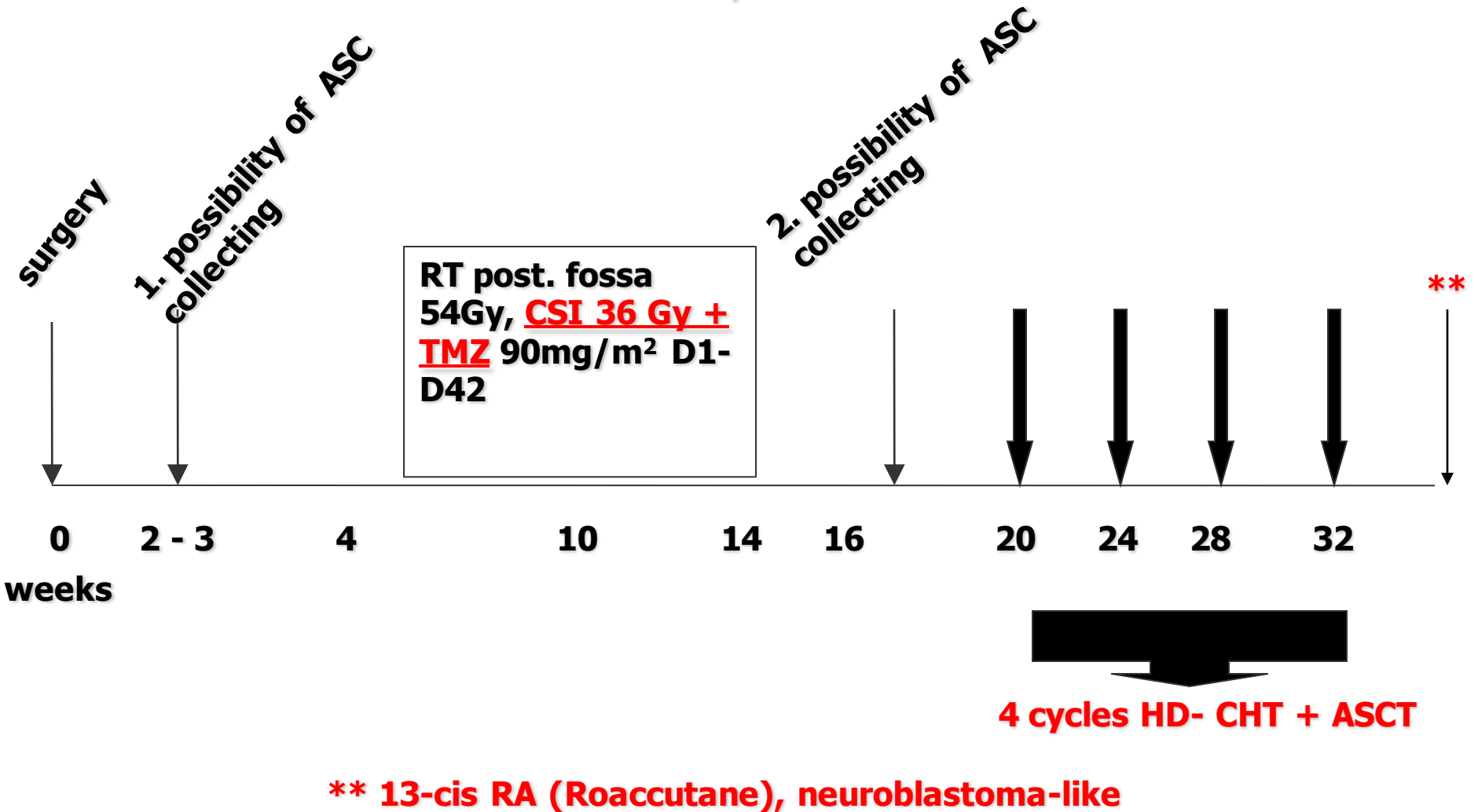
**M4: extraneurální mts**

# SR – meduloblastom: COG A9961, Regimen A



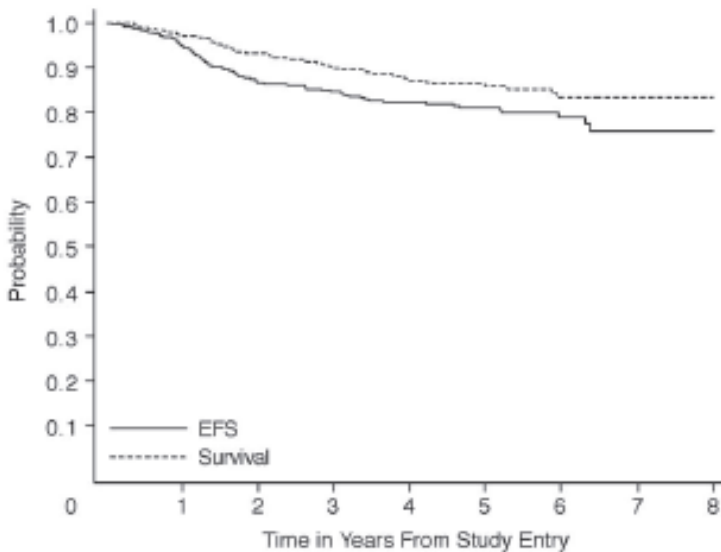
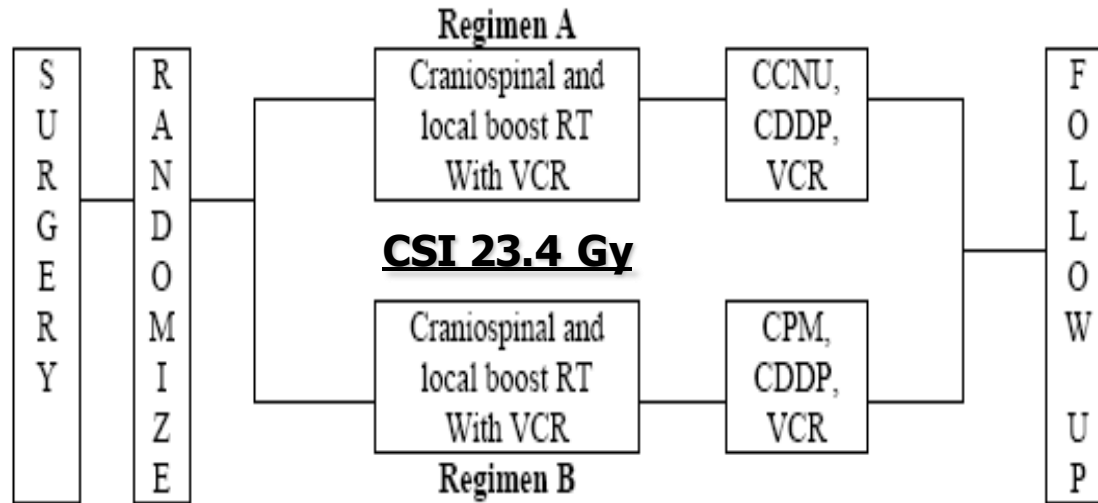
# HR – medulloblastoma:

## St Jude Medulloblastoma-96, modified



# SR – meduloblastom: CCG A9961

Packer RJ et al., J Clin Oncol. 2006; 24:4202-8



**Ototoxicita  
nefrototoxicita  
periferní polyneuropatie ...**

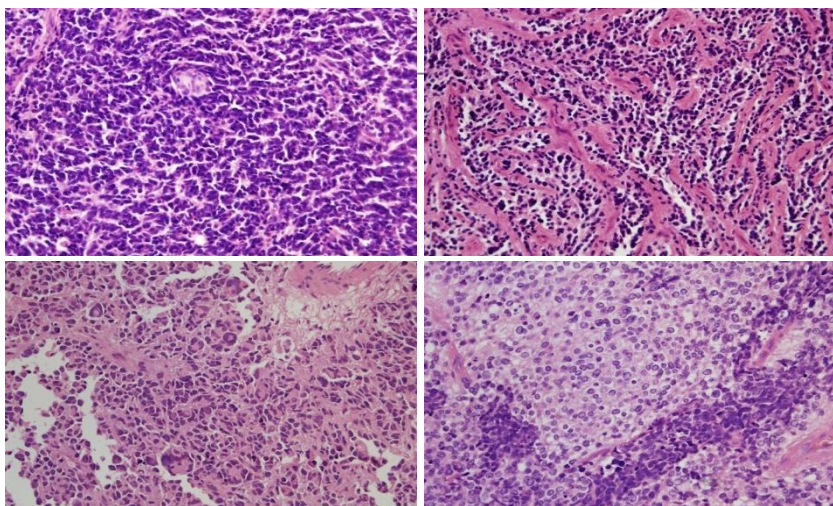
**Redukce vs. intenzifikace ???**

Věk  
Residuální nádor

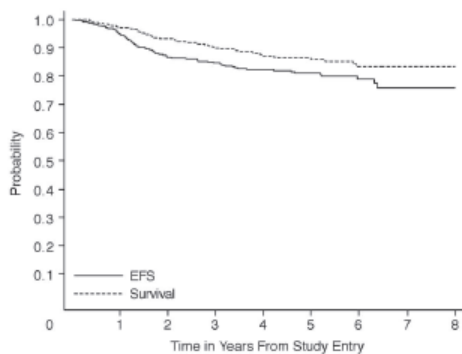
M0 /  
M+

**Histologie**

**Biologické vlastnosti**



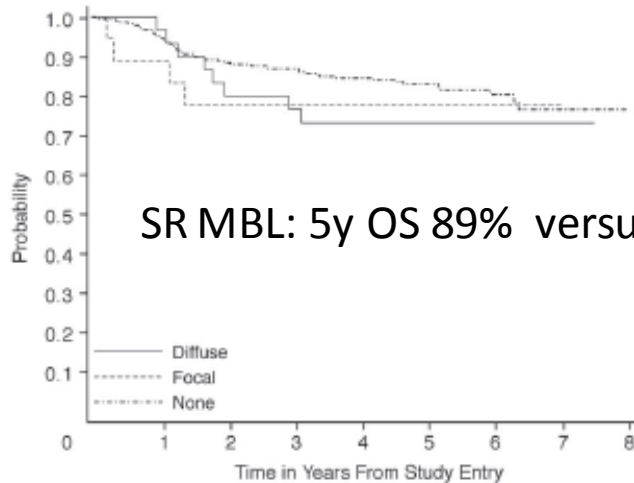
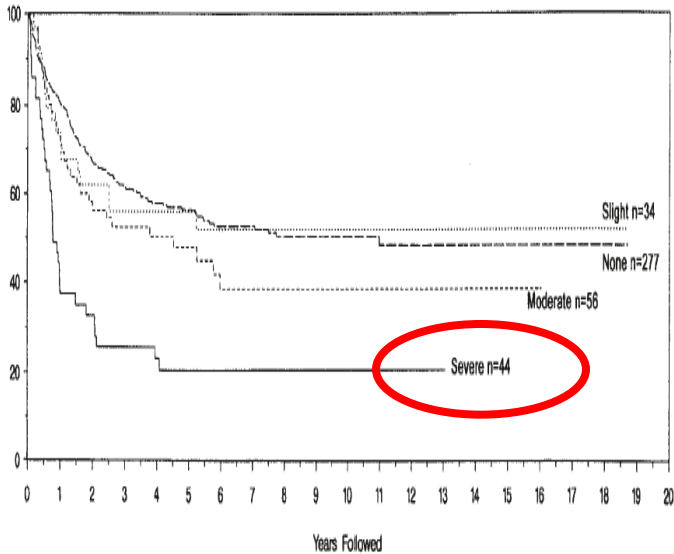
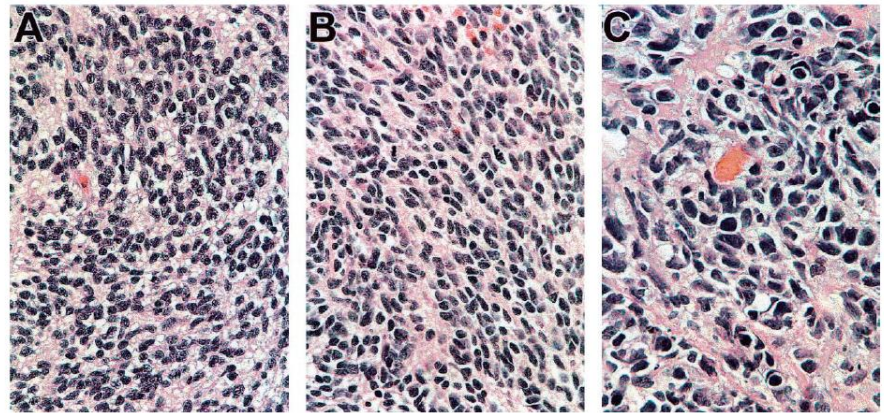
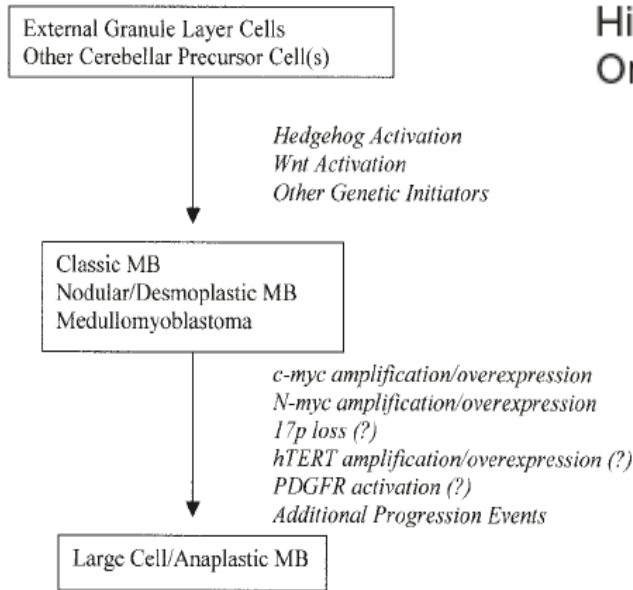
**Snaha identifikovat biologické znaky s prognostickým či prediktivním významem (biomarkery)**



**WHO 2007**  
Klasická varianta  
Desmoplastický MB  
(Extenzivní nodularita)  
**Velkobuněčný MB/těžká difuzní anaplasie**

# Anaplasie

Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, Kun LE, Duffner PK, Friedman HS, Strother DR, Burger PC (2002) Histopathologic grading of medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 94:552-560.



SR MBL: 5y OS 89% versus 75% ( $P .005$ )

# Amplifikace MYCC (c-myc), MYCN (N-myc)

- *rodina protoonkogenů MYC přispívá k tumorigenezi svým zapojením v signálních drahách regulujících proliferaci, diferenciaci a apoptózu*
- *Friedman HS et al. poprvé identifikoval c-myc amplifikaci u buněčné linie MB D341 v roce 1988*
- *následovala další pozorování c-myc and N-myc amplifikovaných MB (Rasheed BK et al. 1991, Badiali M et al 1991, Tomlinson FH et al 1994, Bruggers CS et al. 1998, Jay V et al 1999, Kučerová H et al 2000, Gilhuis HJ et al 2000).*
- *pravděpodobně existuje asociace mezi LC/A fenotypem MB a MYCC/MYCN amplifikací (Eberhart CG et al 2002, Lamont JM et al 2004).*
- *jednotlivá pozorování (Badiali, Tomlinson, Jay) a analýzy souborů pacientů (Scheurlen WG et al 1998, Aldosari N et al 2002, Lamont JM et al. 2004 Neben K 2004 ) popisují klinickou agresivitu MYC amplifikovaných nádorů*

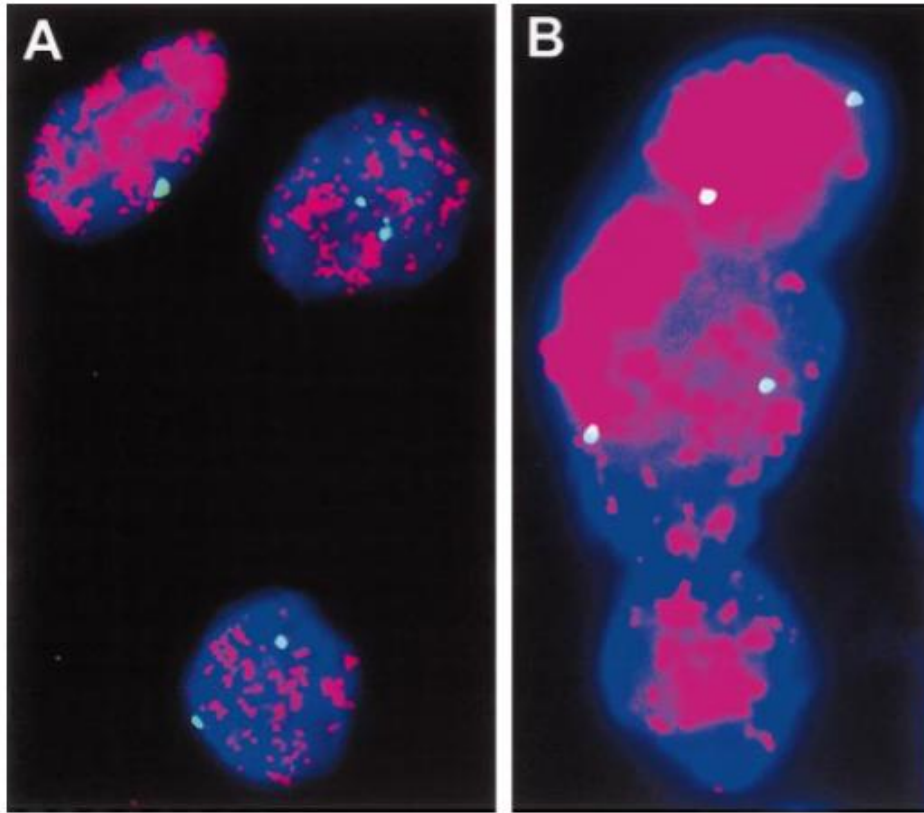


Figure 1. A, MYCC amplification (red) and centromere of chromosome 9 (green) on paraffin section. B, MYCN amplification on paraffin section (red) and the centromere of chromosome 9 (green).

**„double-minutes“**

**„homogeneously staining regions“**

## MYCC and MYCN Oncogene Amplification in Medulloblastoma

A Fluorescence In Situ Hybridization Study on Paraffin Sections From the Children's Oncology Group

Naji Aldosari, PhD; Sandra H. Bigner, MD; Peter C. Burger, MD; Laurence Becker, MD; James L. Kepner, PhD; Henry S. Friedman, MD; Roger E. McLendon, MD

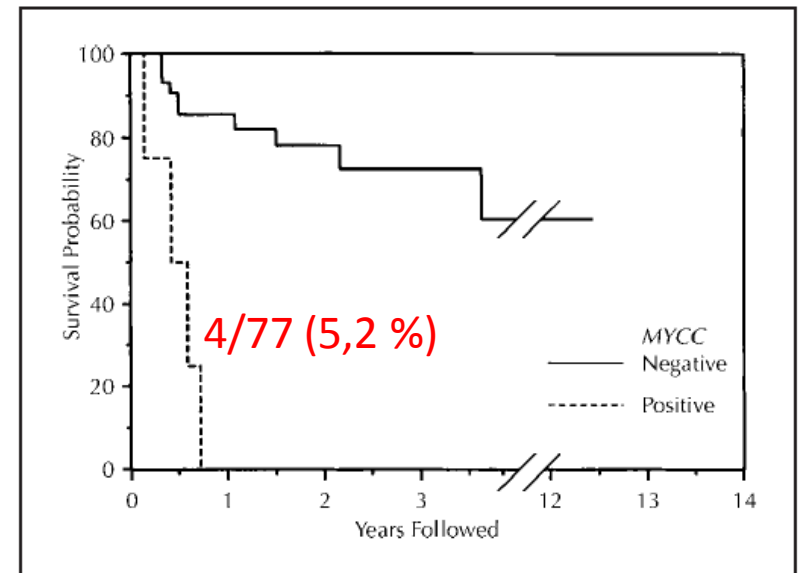


Figure 3. Survival curve comparing survival times of patients whose tumors exhibited MYCC amplification (dotted line) with those from patients with normal MYCC status (straight line).



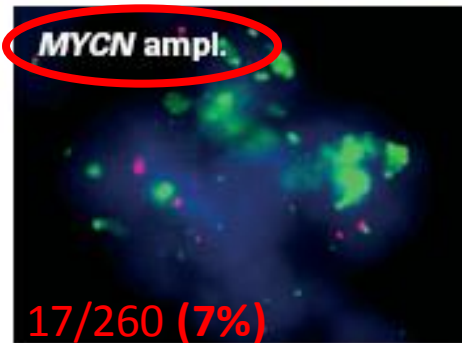
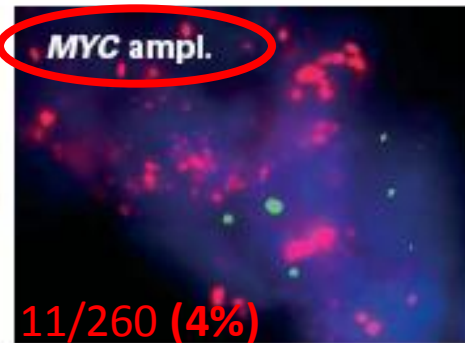
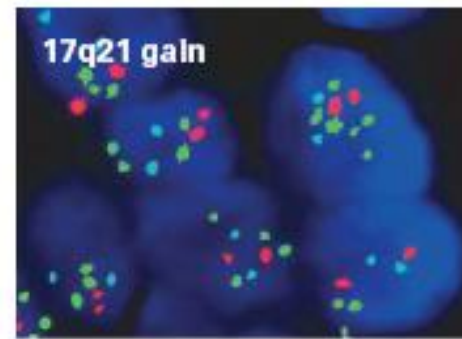
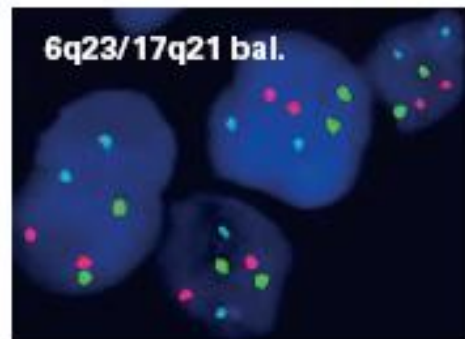
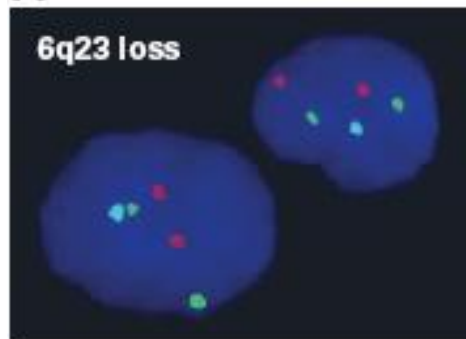
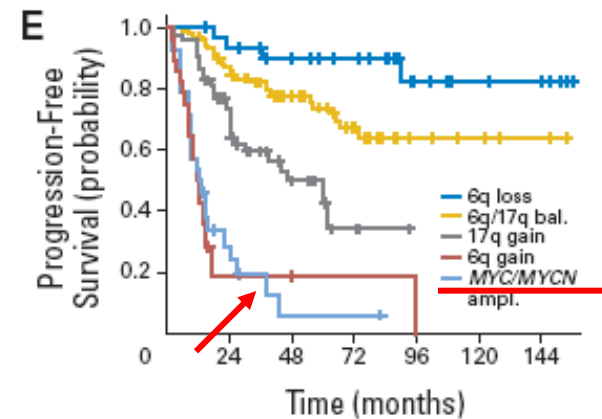
# Outcome Prediction in Pediatric Medulloblastoma Based on DNA Copy-Number Aberrations of Chromosomes 6q and 17q and the *MYC* and *MYCN* Loci

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 considered amplified, when more than 10% of tumor cells exhibited:**

**(i) more than 8 signals of the probe**

**(ii) innumerable clusters**

**n = 260**

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

# WNT signální dráha

## jaderná akumulace beta-cateninu

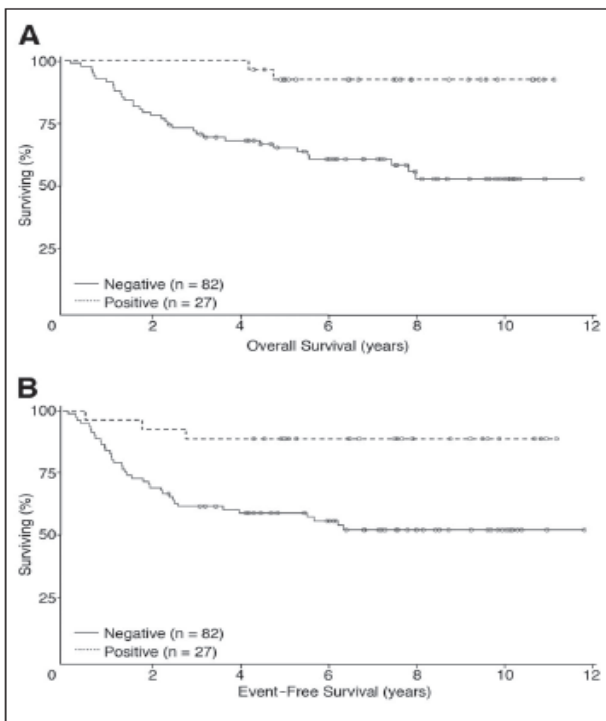
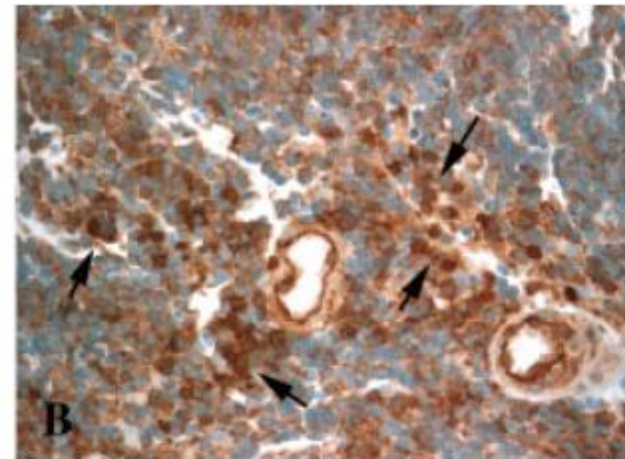
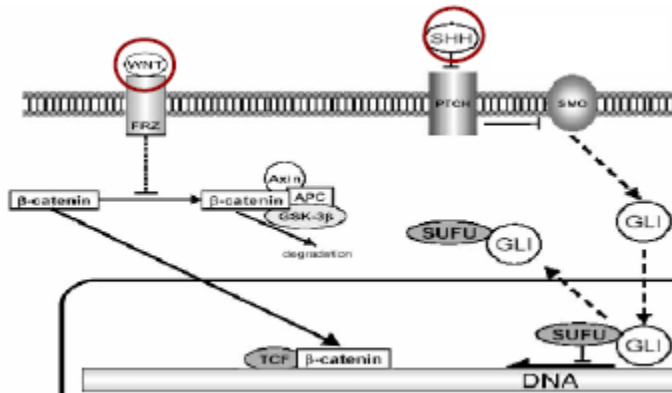


Fig 2 Kaplan-Meier overall (A) and event-free (B) survival curves for children with  $\beta$ -catenin nucleopositive/nucleonegative medulloblastomas ( $P = .0015$  for OS,  $P = .0026$  for EFS; logrank tests).

VOLUME 23 · NUMBER 31 · NOVEMBER 1 2005

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

### $\beta$ -Catenin Status Predicts a Favorable Outcome in Childhood Medulloblastoma: The United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee

David W. Ellison, Olabisi E. Onilude, Janet C. Lindsey, Meryl E. Lusher, Claire L. Weston, Roger E. Taylor, Andrew D. Pearson, and Steven C. Clifford

cca 1/4 případů vykazuje jadernou akumulaci

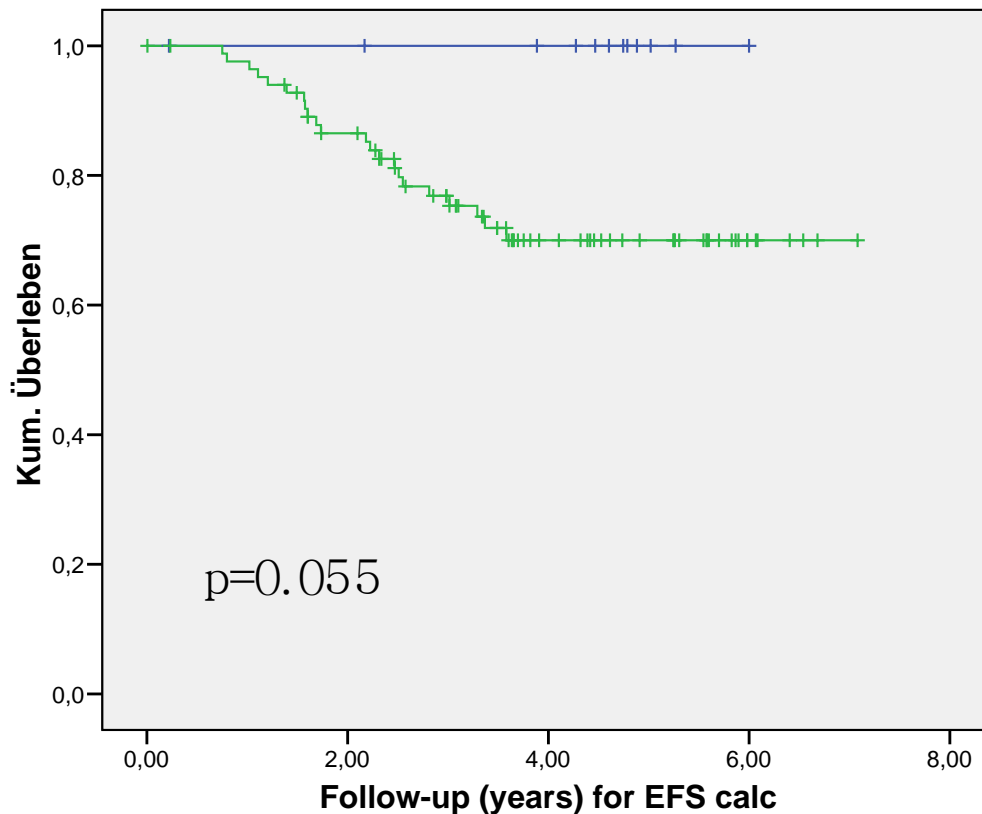
dvě a více nezávislých studií:

- velkobuněčný MB / těžká anaplasie (LC/A)
- MYC (c-myc, N-myc) amplifikace
- Jaderná akumulace beta-cateninu
- Desmoplasie (děti pod 3 roky)

# PNET4 Biological Markers

## HIT-Series (n=173 in total analysis)

Überlebensfunktionen



Favorable (0/12): 5 yr EFS 100%:

- no LCA
- $\beta$ -catenin +
- no myc amplif (PCR)
- no residual TU > 1.5

Non favorable (22/85): 5 yr EFS 70%

> 3 ROKY  
Bez  
rezidua,  
<1.5cm<sup>2</sup>

M0

**Koncept vznikající Phase II studie, SIOP-E (Rutkowski et al.)**

## **PACIENTI KLINICKY STANDARDNÍHO RIZIKA**

**Nízké riziko (PNET-5 draft)**

**Redukce**

**Radioterapie**  
(CSI 23,4Gy, IF, no VCR)

**Chemoterapie**  
(redukce)

**Vysoké riziko (PNET-6 draft)**

**Intensifikace**

**Radioterapie**  
±**Chemoterapie**

**Chemoterapie**

PNET 5: OP

RT 54 Gy (inv. field)  
23,4 Gy CSA (no VCR)

ABABAB

**A:** Cisplatin 70 mg/m<sup>2</sup> day 1, CCNU 75 mg/m<sup>2</sup> day 1, VCR 1.5 mg/m<sup>2</sup> days 1, 8 and 15

**B:** Cyclophosphamide (2 x 1000 mg/m<sup>2</sup> days1-2), VCR 1.5 mg/m<sup>2</sup> (day 1)

Interval after cycle A: 6 weeks, after cycle B: 3 weeks

=> total duration of chemo: 27 weeks (PNET5)

	PNET4	PNET5
cDDP	560 mg/m <sup>2</sup>	210 mg/m <sup>2</sup>
CCNU	600 mg/m <sup>2</sup>	225 mg/m <sup>2</sup>
VCR	45 mg/m <sup>2</sup> (incl 6x with RT)	13.5 mg/m <sup>2</sup>
CPM	-	6 g/m <sup>2</sup>

Kritéria příznivého biologického profilu splní cca 10 % všech meduloblastomů standardního rizika

# Logistika: CENTRÁLNÍ REVIEW , SPOLEČNÉ LABORATORNÍ POSTUPY-SOP

**Operace**

**Nativní tkáň nádoru**

**Zhodnocení patologem  
ODDĚLENÍ TKÁŇĚ  
PRO BIOLOGICKÉ  
STUDIE**

**Definitivní histologie**

**beta-catenin IHC  
LC/A**

- Sterilní odběr reprezentativního vzorku tkáně do kultivačního média

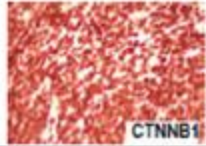
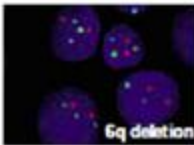
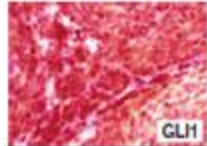
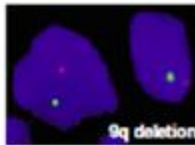
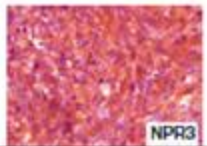
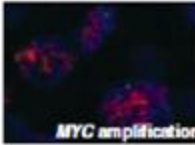
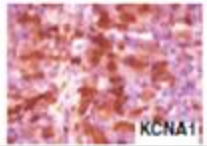
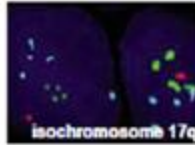
Kultivace tkáně pro metafázní analýzy

G-banding, SKY

- Zamražení tkáně v tekutém dusíku a následné uchování při -86°C

**FISH**

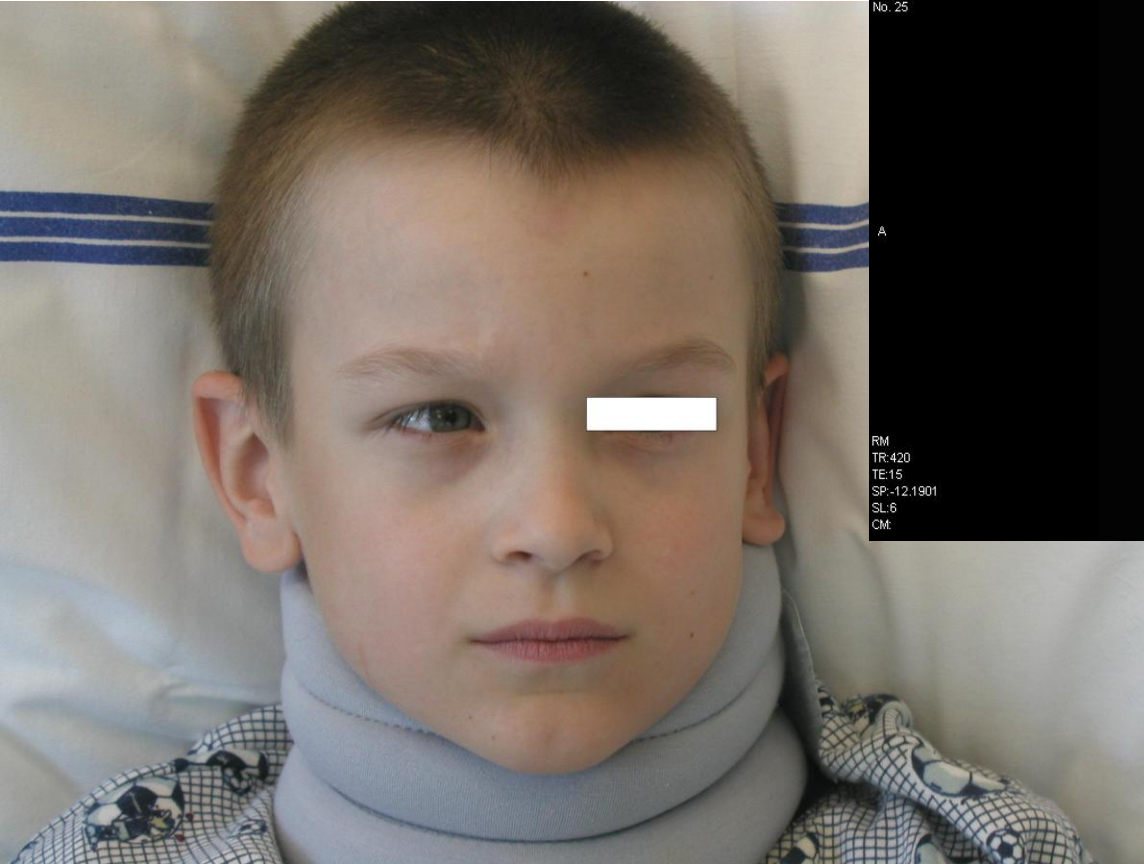
**Zahájení léčby do 3(4) týdnů od dg !**

Podtyp	<i>Kool Northcott</i>	A WNT	B SHH	E Skupina C	CD Skupina D
Expresní profil		WNT / TGF signaling NOTCH / PDGF signaling Cell cycle proteins ↑	SHH signaling NOTCH / PDGF signaling Cell cycle proteins ↑	Fotoreceptorové markery Cell cycle proteins ↑	Neuronální a fotoreceptorové markery
Genetická charakteristika		 - 6 <i>CTNNB1</i> mutations  6q deletion	 - 9q <i>MYCN</i> ampl. <i>PTCH / SMO / SUFU</i> mutations  9q deletion	 i(17q), -X, +18 <i>MYC</i> ampl.  <i>MYC</i> amplification	 i(17q), - 8, -X, +18 <i>MYCN</i> ampl.  isochromosom 17q
Podtyp		Klasický	Desmoplastický Klasický	Klasický/ anaplastický	Klasický/ anaplastický
Metastazování		Zřídka metastatický	Zřídka metastatický	Často metastatický	Často metastatický
Věk		Starší děti	Pod 3 r., dospělý	Mladší děti	Děti
Prognóza		Velmi dobrá	Pod 3 r. - uspokojivá Starší – středně dobrá	Špatná	Střední



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

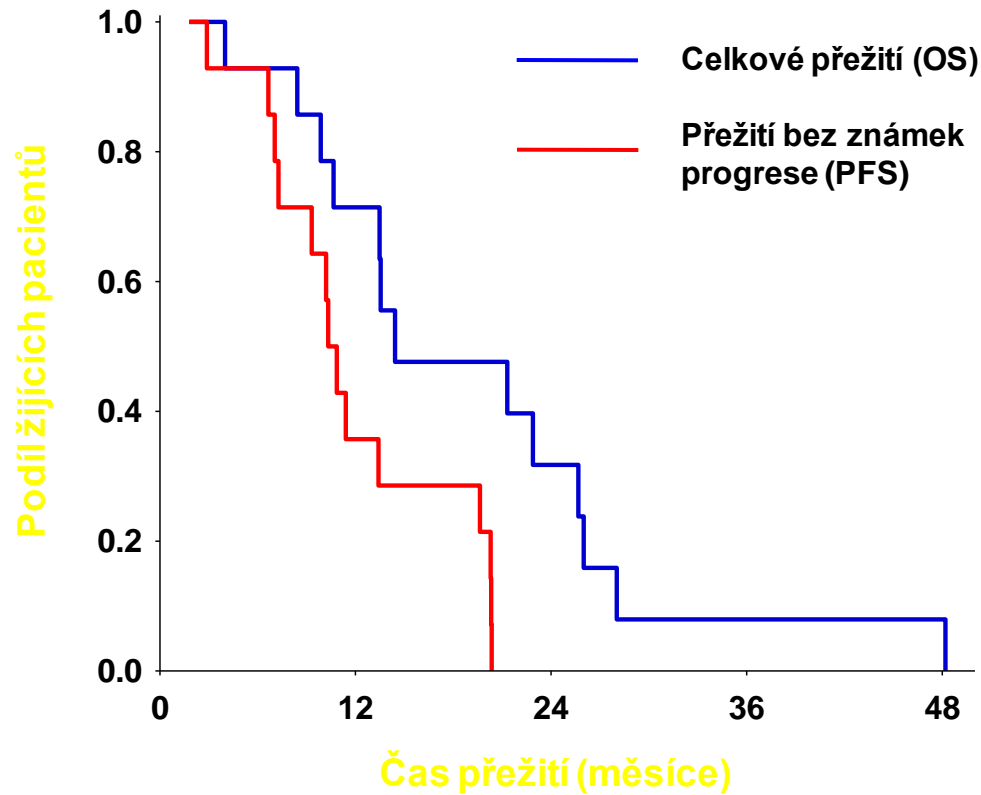
# Difuzní gliomy mozkového kmene



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

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

Poškození kritických struktur CNS  
nádorem nebo nežádoucím následkem  
neurochirurgického či  
radioterapeutického zákroku.

Poškození endokrinní

Poškození zrakové

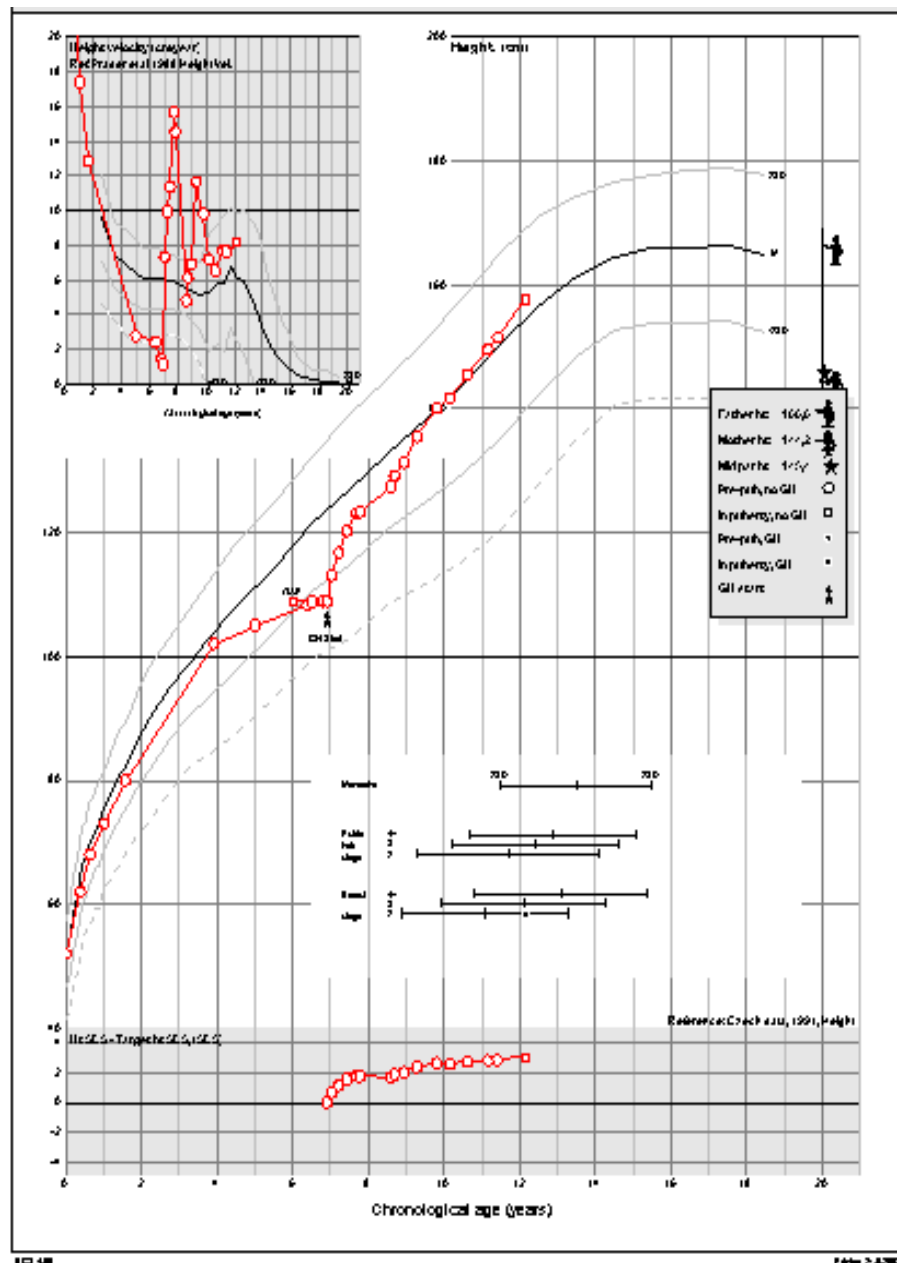
Poškození hypotalamické

## Porucha růstu předchází diagnosu KF

Parciální/kompletní  
hypopituitarismus  
Diabetes insipidus

### Hypotalamické poruchy:

Hyperfagie a nekontrolovaná obezita,  
Poruchy žízně a regulace vody,  
Poruchy chování a emocí, Poruchy  
neuropsychologické a kognitivní  
Porucha termoregulace  
Poruchy spánku





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

# Závěr

- Nádory CNS *nejsou* časté, ale jsou nejčastější skupinou solidních nádorů u dětí, u dospělých jsou spjaty s významnou mortalitou a morbiditou
- Musí na ně **býti pamatováno v diferenciální diagnostice bolestí hlavy**, především horší-li se v čase, či vždy, je-li nově přítomen patologický neurologický nález
- **I nepatrné odchylky mohou být důležité (!)**
- **“člověk spíše nepřehlédne to, po čem aktivně pátrá“**

# Závěr

- Léčebné výsledky nejsou tak špatné, za jaké bývají obecně považovány
- **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**