

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ЧТО НУЖНО ЕЩЁ КЛИНИЦИСТАМ ОТ МОРФОЛОГОВ.



Начальник радиологического центра ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»
Смолин А.В.



1563г. Питер Брейгель

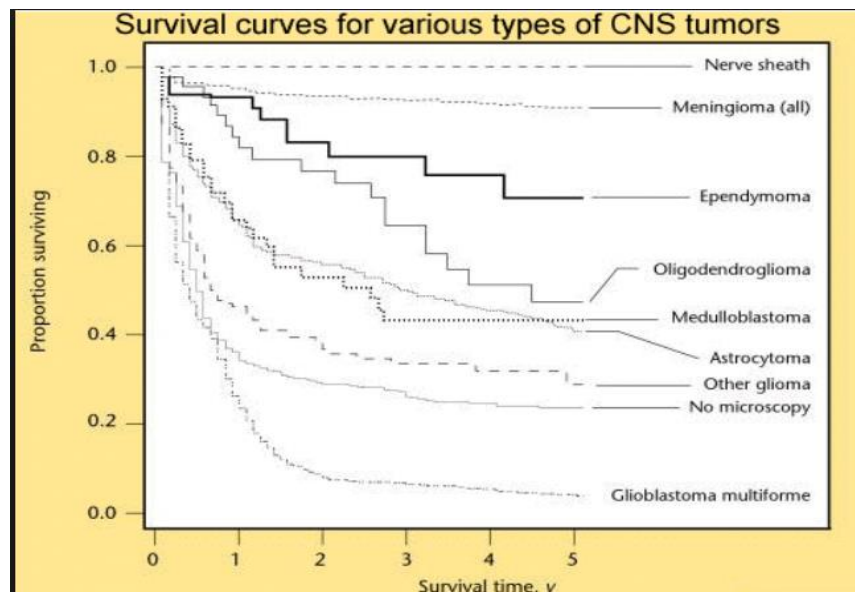


ЧТО НУЖНО КЛИНИЦИСТУ

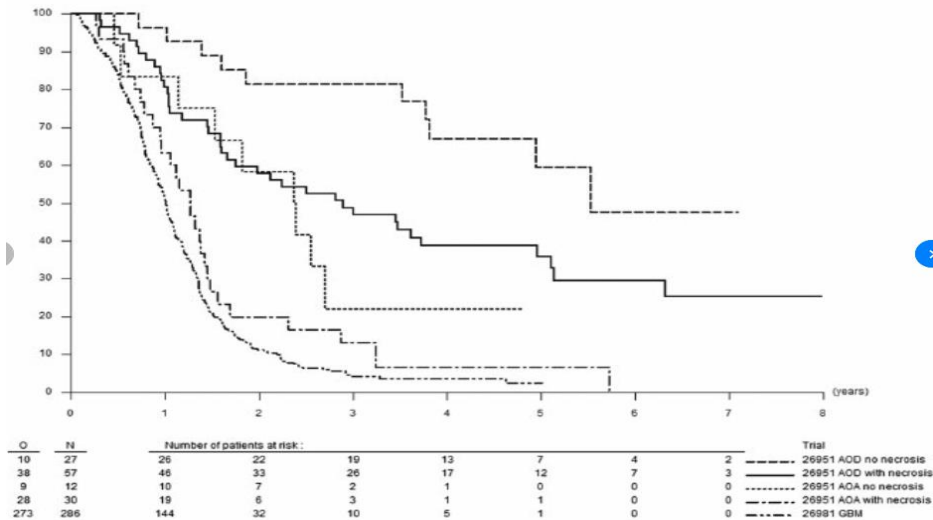
- Верный морфологический диагноз
- Характеристики опухоли которые позволяют выбрать наиболее эффективный метод лечения или их сочетание
- Характеристики опухоли предсказывающие прогноз течения заболевания



ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ЦНС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ВАРИАНТА



КРИВЫЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С АНАПЛАСТИЧЕСКИМИ ОЛИГОДЕНДРОГЛИОМАМИ И АНАПЛАСТИЧЕСКИМИ ОЛИГОАСТРОЦИТОМАМИ С И БЕЗ НЕКРОЗОВ И С ГЛИОБЛАСТОМАМИ



Данные из исследований EORTC 26951 и 26981

ОСНОВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КЛАССИФИКАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ЦНС

Diffuse astrocytic and oligodendrogloma tumors

Diffuse astrocytoma, **IDH mutant**
 Gemistocytic astrocytoma, **IDH mutant**
 Fibrillary astrocytoma
 Protoplasmic astrocytoma
 Diffuse astrocytoma, **IDH wild-type**
 Diffuse astrocytoma, NOS

Anaplastic astrocytoma, **IDH mutant**
 Anaplastic astrocytoma, **IDH wild-type**
 Anaplastic astrocytoma, NOS

Glioblastoma, **IDH wild-type**
 Giant cell glioblastoma
 Gliosarcoma
 Epithelioid glioblastoma

Glioblastoma, **IDH mutant**
 Glioblastoma, NOS
 Gliomatosis cerebri

Diffuse midline glioma, H3-K27M mutant
 Oligodendrogloma **IDH mutant and 1p/19q codeleted**
 Oligodendrogloma, NOS
 Anaplastic oligodendrogloma, **IDH mutant and 1p/19q codeleted**
 Anaplastic oligodendrogloma, NOS

Oligoastrocytoma, NOS
 Anaplastic oligoastrocytoma, NOS

Other astrocytic tumors

Pilocytic astrocytoma
 Pilomyxoid astrocytoma
 Subependymal giant cell astrocytoma
 Pleomorphic xanthoastrocytoma
 Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma

Ependymal tumors

Subependymoma
 Myxopapillary ependymoma
 Ependymoma
 Cellular ependymoma
 Papillary ependymoma
 Clear cell ependymoma
 Tanycytic ependymoma
 Ependymoma, **RELA fusion positive**
 Anaplastic ependymoma

Other gliomas

Chordoid glioma of the third ventricle
 Angiocentric glioma
 Astroblastoma

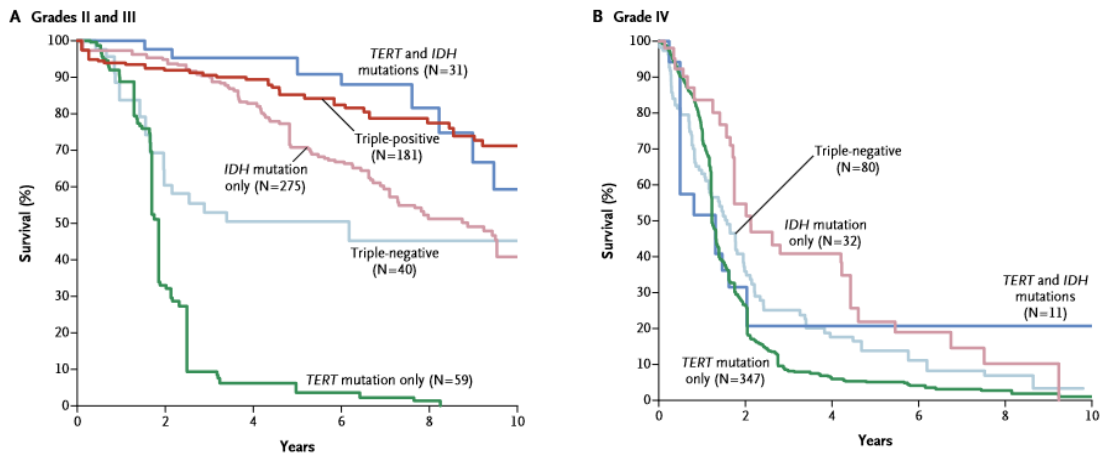
Mixed neuronal-glia tumors

Ganglioglioma
 Anaplastic ganglioglioma
 Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma
 Papillary glioneuronal tumor
 Rosette-forming glioneuronal tumor
 Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor

ГЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ



ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ TERT, IDH, 1P/19Q НА ОБЩУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИОМАМИ



Eckel-Passow et al. (2015), DOI: 10.1056/NEJMoa1407279



МУТАЦИЯ IDH1/2

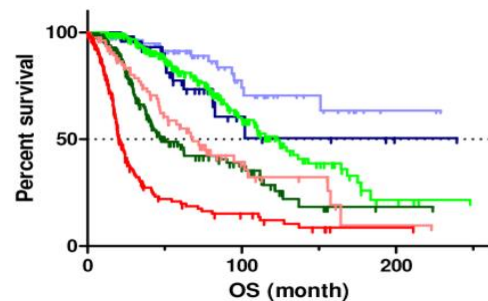
- Ген IDH был открыт **Bert Vogelstein** с коллегами в 2007 с использованием технологии полноэкзомного секвенирования
- Гены *IDH1* (кодон 132) и *IDH2* (кодон 172) (мутация гена *IDH2* встречается примерно в 10 раз реже, чем мутация гена *IDH1*, одновременно эти мутации не встречаются) – это гены, кодирующие фермент изоцитратдегидрогеназу, который участвует в цикле Кребса
- IDH мутированные опухоли отличаются более высокой чувствительностью к алкилирующим химиопрепаратам и лучшим прогнозом по сравнению с **wild-type**



КОДЕЛЕЦИЯ 1P/19Q

- Впервые была описана в начале 1990 годов **Bob Jenkins** с коллегами и определена, как прогностически благоприятный фактор прогноза
- Является положительным предиктором эффективности химиотерапии

Overall survival grade II and III gliomas



ПРЕДЫДУЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ГЛИОМАХ ВСЗ

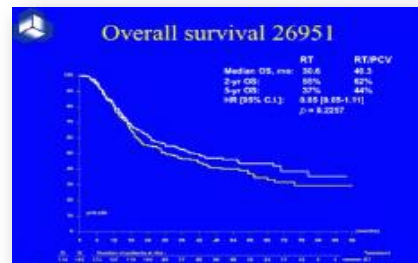
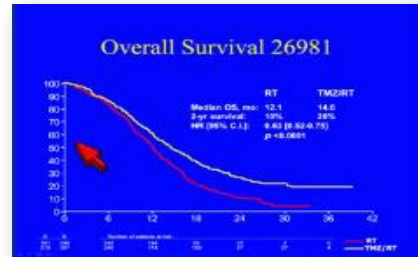
EORTC 26981 и EORTC 26951: два рандомизированные контролируемые исследования по изучению адъювантной химиотерапии. В обоих – контрольная группа лучевая терапия.

EORTC 26951:

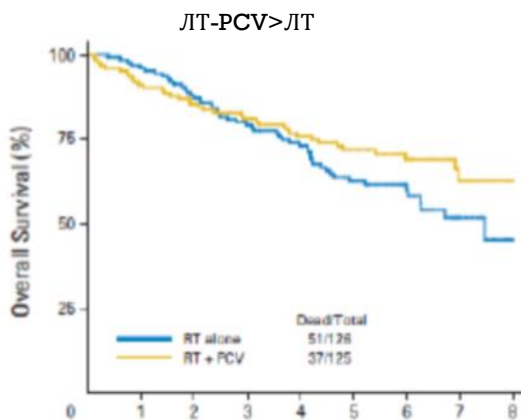
- Глиобластома: мало чувствительная к химиотерапии
- Химиолучевая терапия и адъювантная химиотерапия
- ТЕМОЗОЛОМИД улучшил результаты лечения

EORTC 26951:

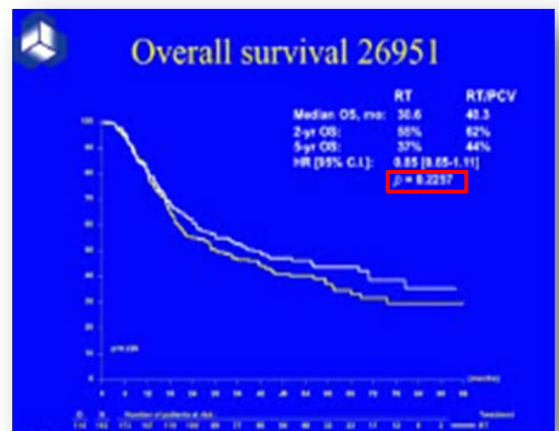
- Анапластическая олигодендроглиома: чувствительная к химиотерапии
- Адъювантная ХТ по схеме PCV
- Нет статистически значимого увеличения ОВ



АДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ПО СХЕМЕ PCV УВЕЛИЧИВАЕТ ОВ ПРИ ГЛИОМАХ GR III С КОДЕЛЕЦИЕЙ 1P/19Q, НО НЕ В СМЕШАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ



OS: 13.3 vs. 7.8 years, p=0.03; HR=0.59)
PFS (10.4 vs. 4.0 years, p=0.002; HR=0.50)



Phase III trial on Concurrent and Adjuvant Temozolomide chemotherapy in NON-1p/19q deleted anaplastic glioma. The CATNON intergroup trial (EORTC 26053-22054)

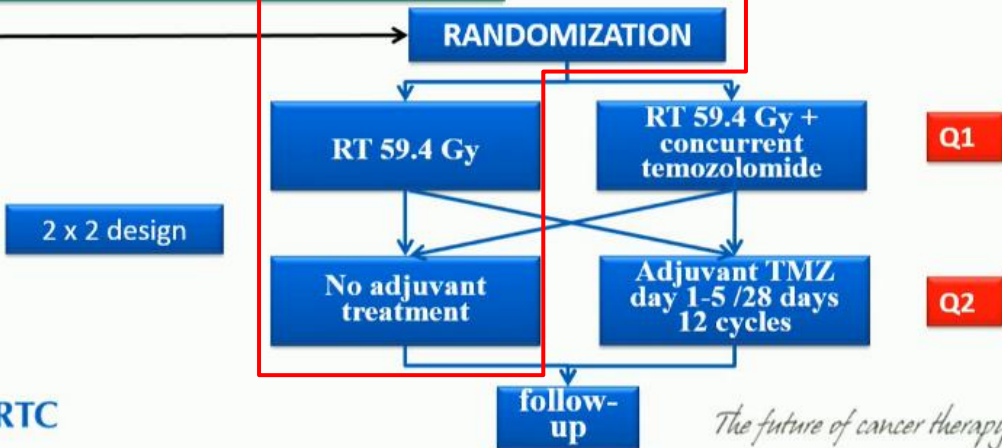
M J van den Bent, S Erridge, M A Vogelbaum, A Nowak, M Sanson, A Brandes, W Wick, P Clement, J F Baurain, W Mason, H Wheeler, O Chinot, M Weller, B.G. Baumert, K Aldape, WNM Dinjens, P Wesseling, V Golfopoulos, Th Gorlia, J.M. Kros, B Baumert



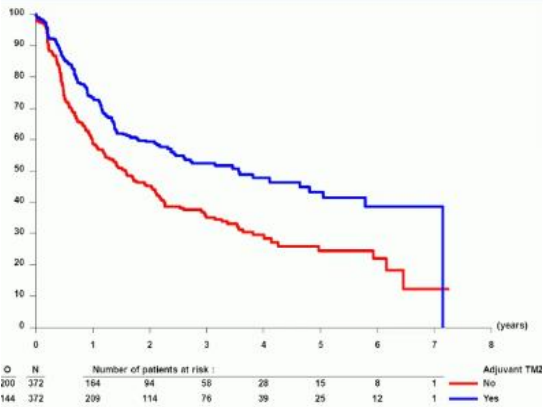
Intergroup phase III trial on concurrent and adjuvant temozolomide in non-1p/19q deleted anaplastic glioma

- Centrally confirmed grade III glioma
- No 1p/19q co-deletion
- Stratification: MGMT promoter status

SURGERY



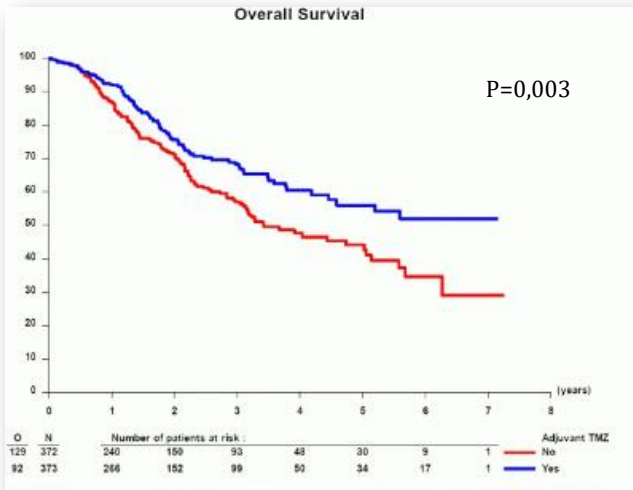
САТНОН: ВЫЖИВАЕМОСТЬ БЕЗ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ



Adjuvant TMZ	Patients (N)	Observed events (O)	Non-parametric			Cox Model	
			Median (95% CI) (Months)	% at 2 years (95% CI)	% alive at 5 years (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	P-Value (Score Test)
No	372	200	19.0 (14.4, 24.6)	45.0 (38.1, 50.7)	24.3 (17.7, 31.6)	1.00	< 0.0001
Yes	373	144	42.8 (26.5, 60.6)	59.2 (53.2, 64.7)	43.1 (35.0, 50.9)	0.62 (0.50, 0.76)	



САТНОН: ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ



Adjuvant TMZ	Patients (N)	Observed events (O)	Non-parametric			Cox Model	
			Median (95% CI) (Months)	% alive at 2 years (95% CI)	% alive at 5 years (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)	P-Value (Score Test)
No	372	129	41.1 (36.6, 60.7)	71.2 (65.3, 76.2)	44.1 (36.3, 51.6)	1.00	0.003
Yes	373	92	Not Reached	75.0 (65.6, 80.4)	55.9 (47.2, 63.3)	0.67 (0.61, 0.88)	



ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГЛИОМ GR III В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ КОДЕЛЕЦИИ 1P/19Q



NCCN Guidelines Version 1.2018
Anaplastic Gliomas^a/Glioblastoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

ANAPLASTIC GLIOMAS (SEE [GLIO-3/GLIO-4](#) FOR GBM)

PATHOLOGY^d

Anaplastic oligodendroglioma (1p19q codeleted)

ADJUVANT TREATMENT
Consider clinical trial (preferred for eligible patients) or
Fractionated external beam RT^f and neoadjuvant or adjuvant^m PCV (category 1)ⁿ
or
Fractionated external beam RT^f with concurrent and adjuvant temozolomideⁿ

Anaplastic astrocytoma, Anaplastic oligoastrocytoma, NOS^k

Consider clinical trial (preferred for eligible patients) or
Fractionated external beam RT followed by adjuvant temozolomideⁿ
or
Fractionated external beam RT^f with concurrent and adjuvant temozolomideⁿ
or
Fractionated external beam RT^f + neoadjuvant or adjuvant^m PCV

Anaplastic gliomas^d
Poor performance status (KPS <60)

Fractionated external beam RT^f (hypofractionated [preferred] or standard) or
Temozolomide (category 2B)^{n,o} or
Palliative/Best supportive care

FOLLOW-UP^b

Стоимость адъювантной терапии
12 000 руб

Brain MRI 2–6 wks after RT,^p then every 2–4 mo for 3 y, then every 6 months indefinitely → [See Recurrence \(GLIO-5\)](#)

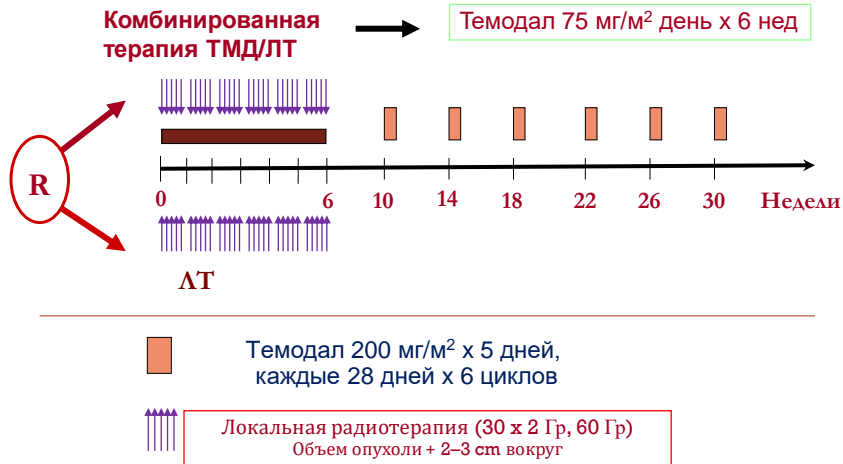
Стоимость адъювантной терапии
300-400 000 руб



ГЛИОБЛАСТОМА



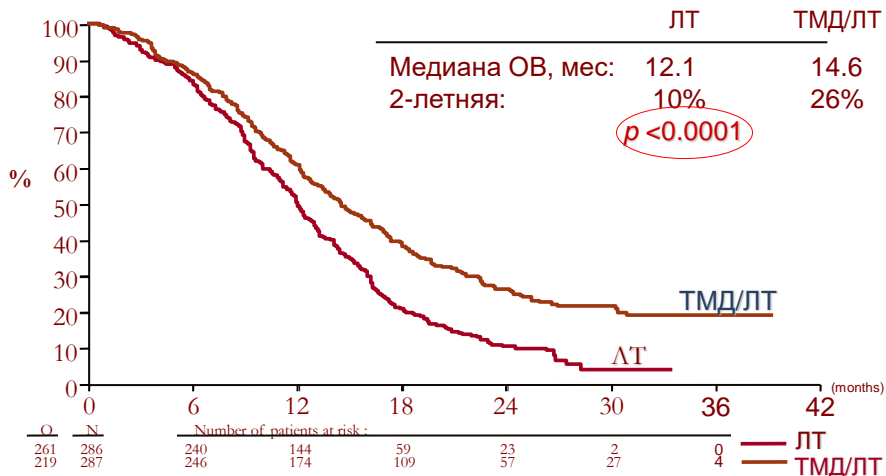
СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ ПО ПРОТОКОЛУ EORTC 26981-22981 AND NCIC CE.3



R Stupp, et al. *N.Engl.J. Med.* 2005; 352:987-996.



ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ



R Stupp, et al. *N.Engl.J. Med.* 2005; 352:987-996.



ТЕМОДАЛ И МЕТИЛГУАНИН МЕТИЛТРАНСФЕРАЗА (МГМТ)

ТЕМОДАЛ

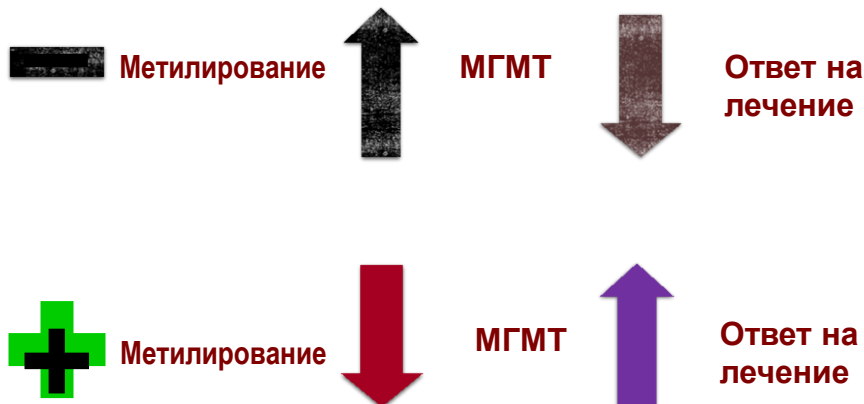
- Алкилирующий (метилирующий) цитотоксический химиотерапевтический препарат
- присоединяет метильные группы к ДНК
- Присоединение метильных групп к ДНК приводит к нарушению структуры ДНК и приводит к гибели клетки

МГМТ

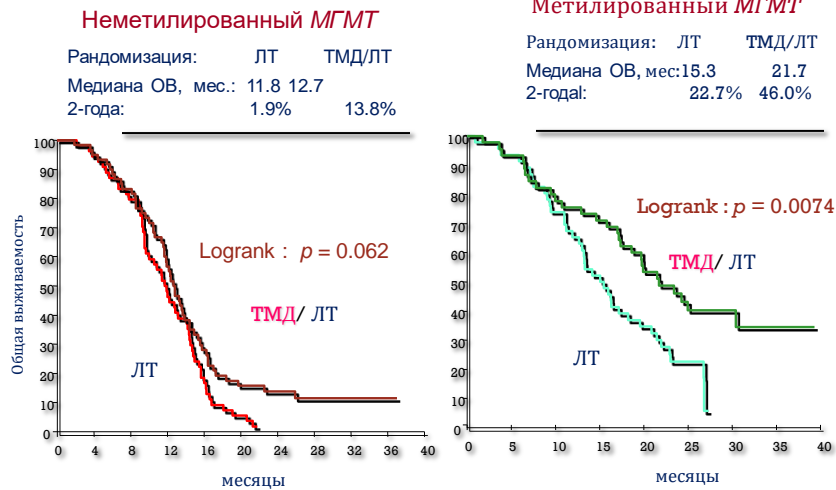
- ДНК восстанавливающий фермент
- Удаляет метильные группы присоединенные к ДНК
- Может удалить только одну метильную группу после чего инактивируется
- Усиление активности МГМТ в клетках означает снижение ответа на Темодал



МГМТ - ЗАКЛЮЧЕНИЕ



Метилирование промоторной зоны гена *MGMT* является фактором прогноза не зависимо от использования темодала



В исследовании RTOG 0525 выполнен анализ образцов опухоли от 904 Больных, метилирование *MGMT* обнаружено в 33,4%.

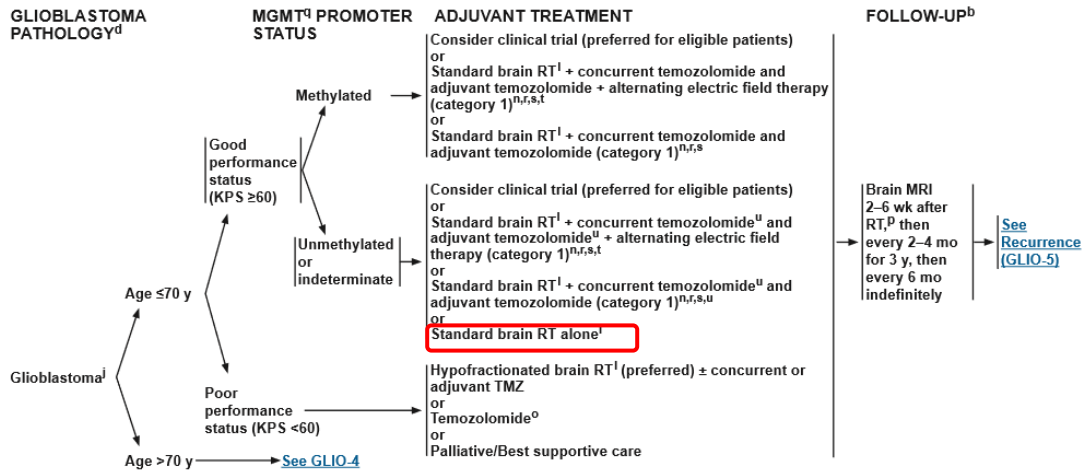
R. Aldape ASCO 2009, Abstr 2051

РЕКОМЕНДАЦИИ NCCN ПО ЛЕЧЕНИЮ ГБМ

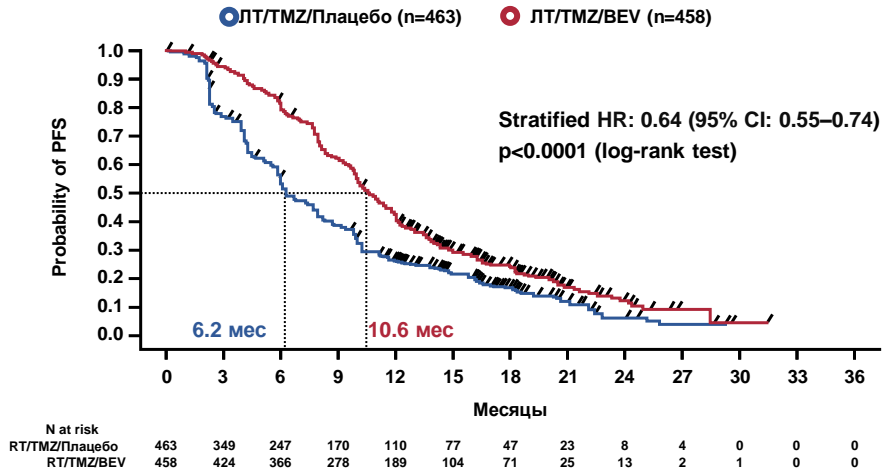


NCCN Guidelines Version 1.2018 Anaplastic Gliomas^a/Glioblastoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



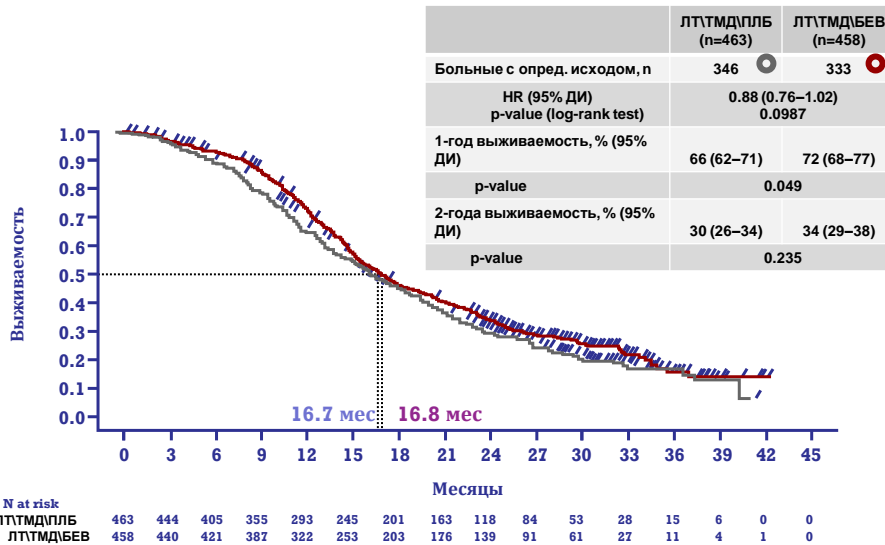
ВБП ПО ОЦЕНКЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ



BEV = bevacizumab; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; mo = months; PFS выживаемость без прогрессирования;
ЛТ = лучевая терапия; TMZ = темозоломид



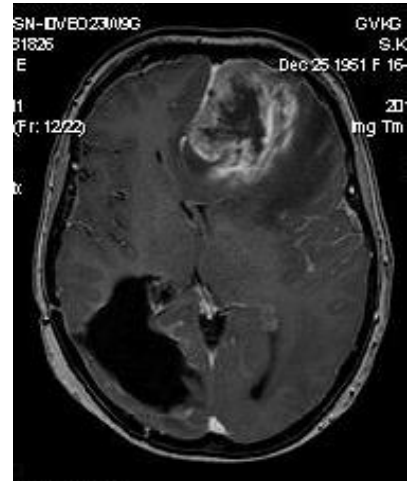
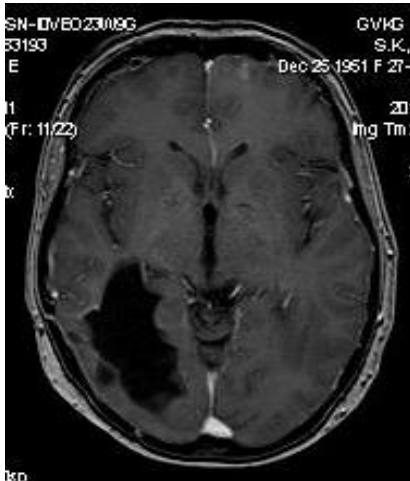
Общая выживаемость AvaGlio



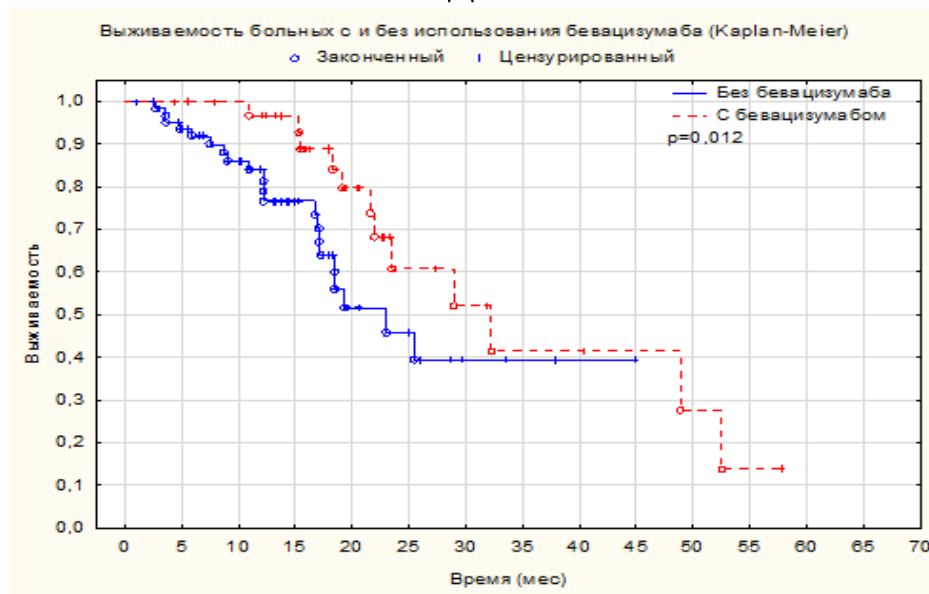
Designed to achieve a HR of 0.80 (20% reduction in the risk of death) with 80% power (log-rank test, 2-sided 4% α level adjusted using O'Brien and Fleming): 683 events were required for analysis



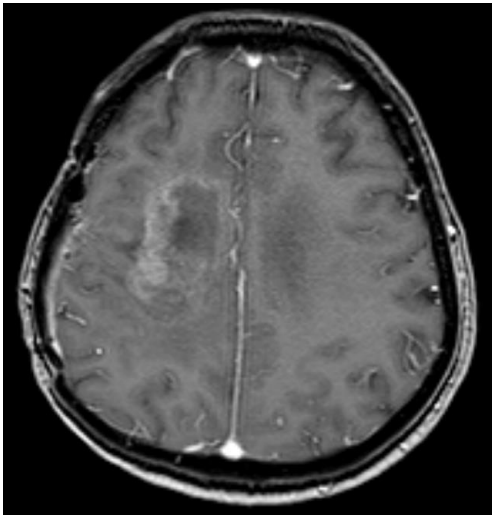
ИМЕЕТ ЛИ ЗНАЧЕНИЕ ВРЕМЯ ДО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ?



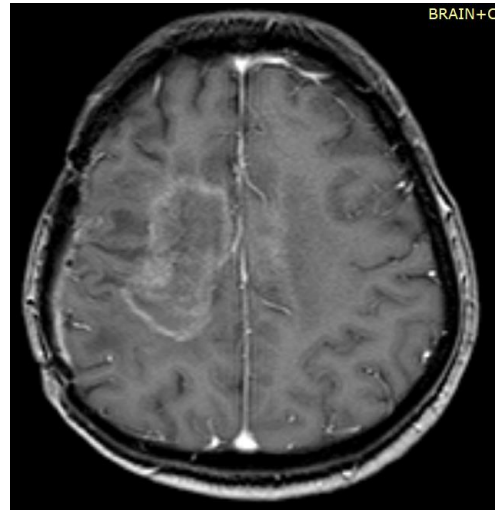
БЕВАЦИЗУМАБ ПРИ ГБМ ОПЫТ ГВКГ ИМ. Н.Н. БУРДЕНКО



ПАЦИЕНТКА Г. 1956 Г.Р.
4,5 ГОДА ТЕРАПИИ БЕВАЦИЗУМАБОМ



21.02.2014

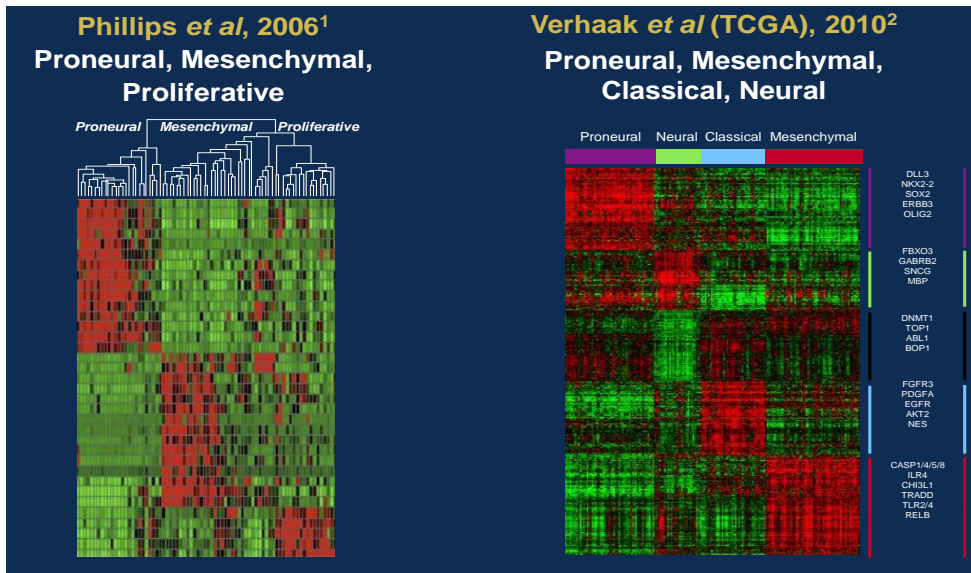


18.03.2018

Дата диагностики ГБМ 13.12.2012. На 25.10.2018 г пациентка жива.



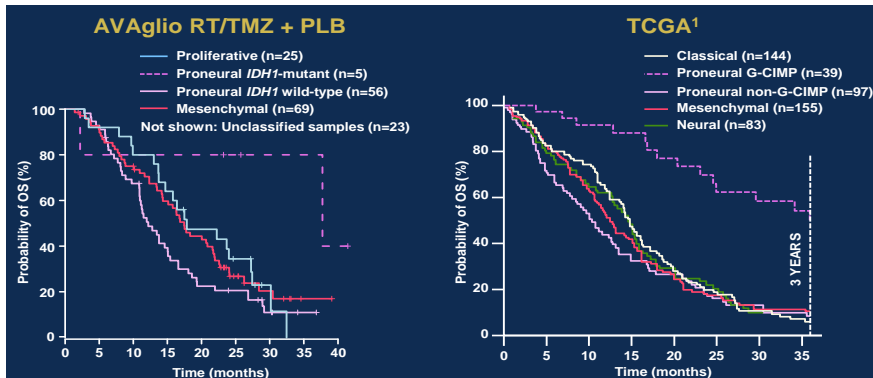
МОЛЕКУЛЯРНО – ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ
ГЛИОБЛАСТОМ



¹Phillips et al, Cancer Cell 2006
²Verhaak et al, Cancer Cell 2010



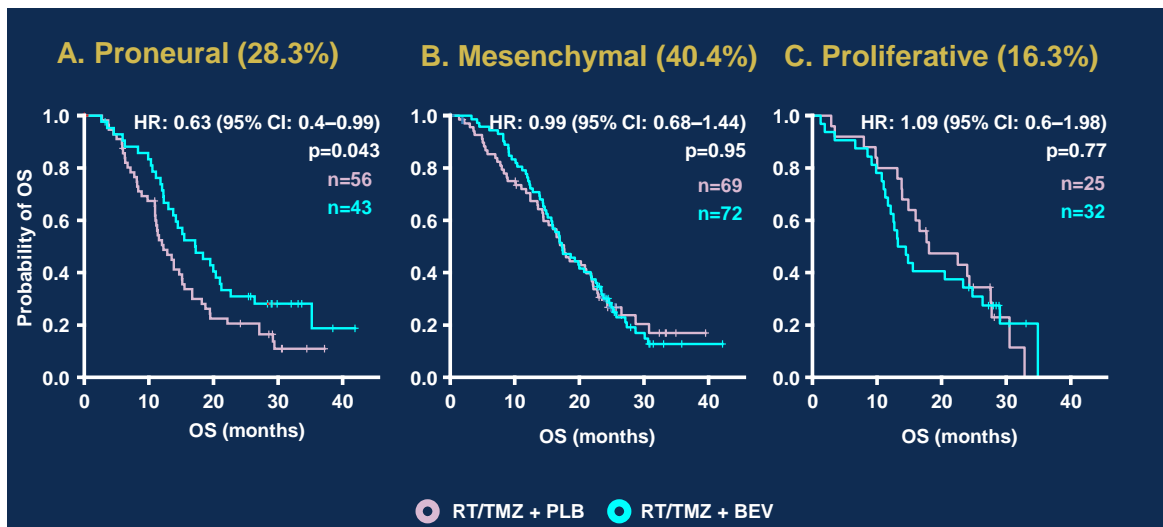
ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДТИПА



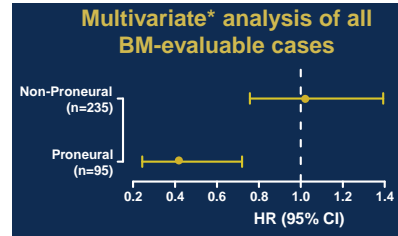
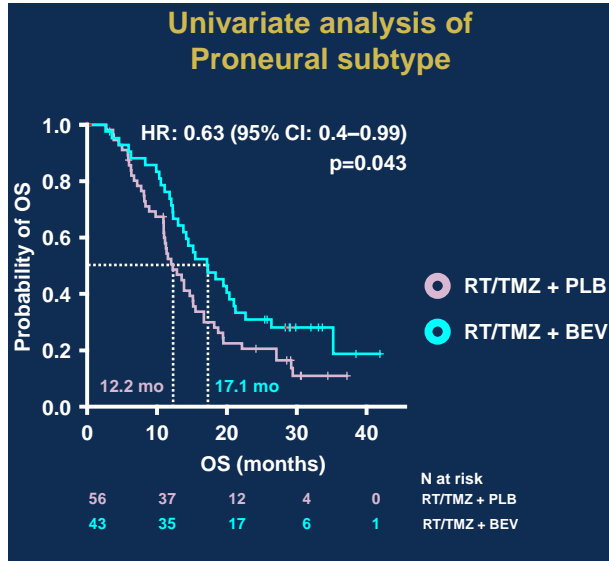
- Больные с мутацией *IDH1*/*CIMP* proneйральных опухолей жили существенно дольше остальных пациентов
- Больные с proneйральными опухолями без мутации *IDH1*/*CIMP* имели наихудшие показатели выживаемости
- В подгрупповом анализе больные с мутацией *IDH1* были исключены (n=10 в каждой группе)



ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОДТИПА



ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ В ГРУППЕ ПРОНЕЙРАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ



Пронейральные опухоли

- Достоверное преимущество в группе Бевацизумаба
- HR: 0,42 (95: ДИ: 0,24-0,72), p=0,002

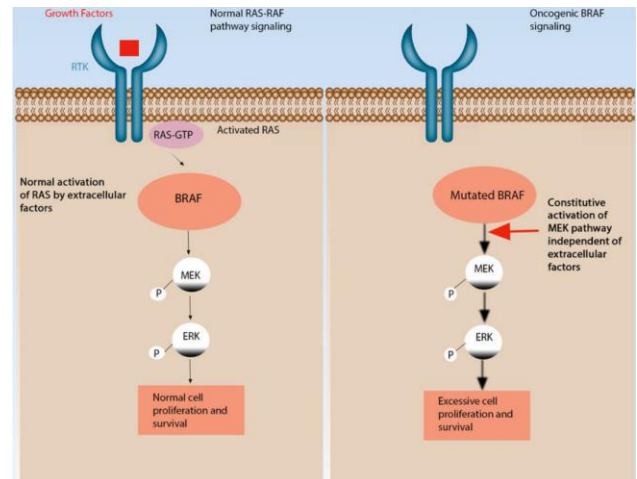
Не пронейральные опухоли

- Нет признаков активности бевацизумаба в 1-й линии
- HR: 1,03 (95: ДИ: 0,76-1,39), p=0,863

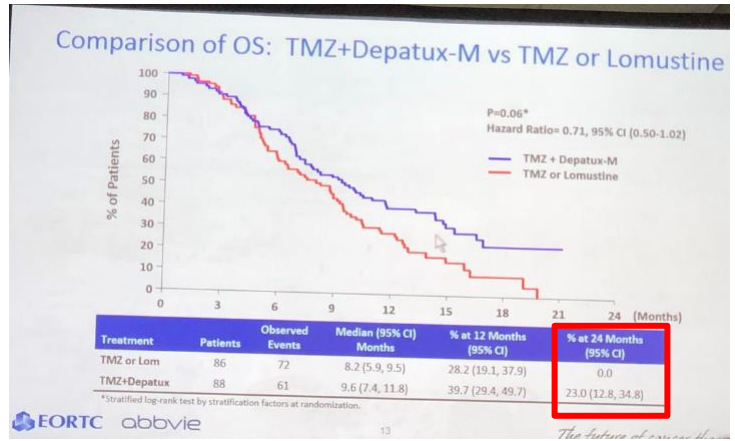
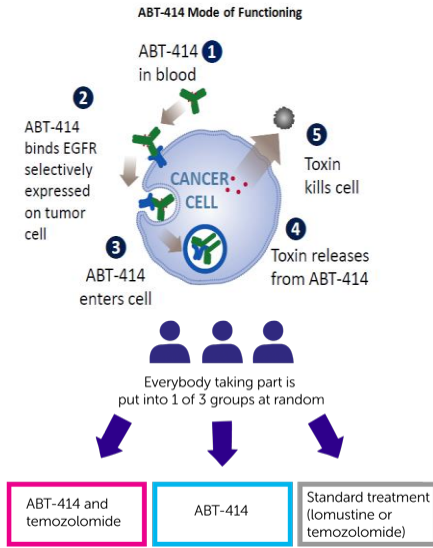


МУТАЦИЯ BRAF V600E

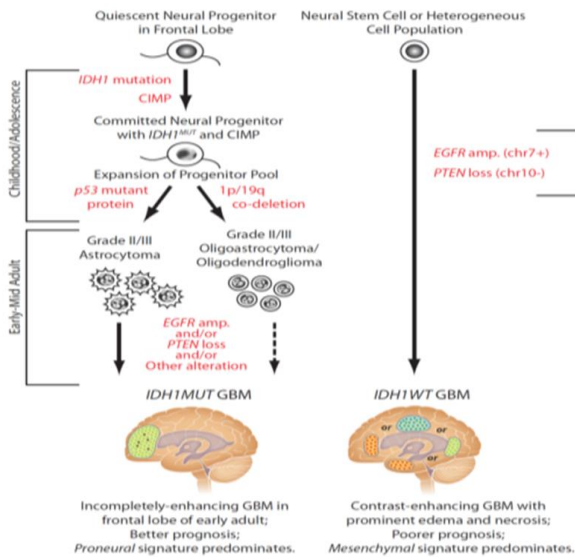
- Плеоморфная ксантроастроцитома,
- Ганглиоглиома,
- Эпителиоидная глиобластома,
- Глиомы диагностированные в молодом возрасте
- Папиллярная краниофарингиома



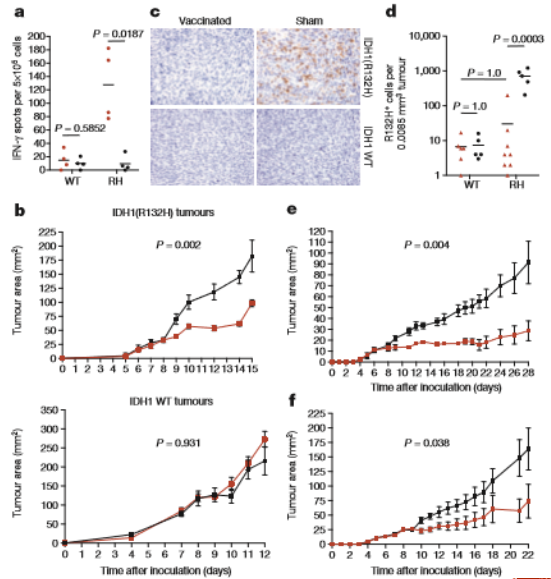
АВТ-414 У ПАЦИЕНТОВ С АМПЛИФИКАЦИЕЙ EGFR



АНТИ-IDH ВАКЦИНЫ



Lai A, et al. J Clin Oncol. 2011;29:142-148.



Schumacher T, et al. Nature, 2014

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕЙ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ

Подтип	Маркер	Медиана возраста (годы)	Возможный вариант терапии
Mesenchymal Glioblastoma	NF1 deletion NF-kappaB activation	58	Trametinib
Classical glioblastoma	EGFR amplification	56	Erlotinib EGFR vaccines Anti-EGFR antibody–drug conjugates
Proneural/IDH mutant Glioblastoma	IDH mutation G-CIMP phenotype	52	IDH vaccine IDH inhibitors Glutaminase inhibitors Checkpoint inhibitors
Midline gliomas	H3F3A K27M mutation	5–11	H3F3A K27M vaccine
Proneural/RTK glioblastomas	PDGFRA amplification		Sunitinib
Epithelioid glioblastoma	BRAF ^{V600E} ODZ3 deletion	8	Dabrafenib Vemurafenib
Pilocytic astrocytoma	BRAF fusion	5-14	Sorafenib
Giant cell glioblastoma	TP53 mutation POLE mutation	44	Immune checkpoint inhibitors
Diffuse astrocytoma	IDH mutation ATRX mutation TP53 mutation	36	IDH vaccine IDH inhibitors
Diffuse oligodendroglioma	IDH mutation 1p19q deletion CIC or FUBP1 mutation	35–44	IDH vaccine IDH inhibitors
Preglioblastoma	IDH wild type TERT promoter mutation		Imetelstat
Pleomorphic xanthoastrocytoma	BRAF ^{V600E} mutation	22	Dabrafenib Vemurafenib
Gangliogliomas	BRAF ^{V600E} mutation	9–25	Dabrafenib Vemurafenib

EGFR = endothelial growth factor receptor; IDH = isocitrate dehydrogenase

ЧТО НУЖНО КЛИНИЦИСТУ ДЛЯ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Минимальные потребности в 2018 г.

- Адекватная световая микроскопия
- IDH-1/2
- Делеция 1p/19q
- Метилирование MGMT
- Мутация BRAF

В 2019 г добавится необходимость определения амплификации EGFR

Желательно

- Мутация TERT
- Определение генетических подтипов глиобластом

