



Área de formación virtual SEOM

Tumores cerebrales

*Dr. / Dra. Maria Angeles Vaz Salgado
Hospital Universitario Ramón y Cajal*

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN: ALTERACIONES MOLECULARES EN GLIOMAS Y CLASIFICACIÓN OMS 2021

TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO DE LOS GLIOMAS DE GRADO 2:

- ENSAYO RTOG 9802.
- ENSAYO CLÍNICO INDIGO: VORASIDENIB

TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO DE LOS OLIGODENDROGLIOMAS GRADO III

- ESTUDIOS EORTC 26951 Y RTOG 9402
- CATNON

Glioblastoma:

- RÉGIMEN DE STUPP
- TUMOR TREATING FIELDS (TTF)

CLASIFICACION OMS 2007

Diagnóstico morfológico

- Tipo histológico
- Grado tumoral



Acta Neuropathol (2016) 131:803–820
DOI 10.1007/s00401-016-1545-1

REVIEW

The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary

David N. Louis¹ · Arie Perry² · Guido Reifenberger^{3,4} · Andreas von Deimling^{4,5} · Dominique Figarella-Branger⁶ · Webster K. Cavence⁷ · Hiroko Ohgaki⁸ · Otmar D. Wiestler⁹ · Paul Kleihues¹⁰ · David W. Ellison¹¹

Neuro-Oncology

23(8), 1231–1251, 2021 | doi:10.1093/neuonc/noab106 | Advance Access date 29 June 2021

The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary

David N. Louis, Arie Perry, Pieter Wesseling^{*}, Daniel J. Brat^{*}, Ian A. Cree, Dominique Figarella-Branger, Cynthia Hawkins, H. K. Ng, Stefan M. Pfister, Guido Reifenberger, Riccardo Soffietti, Andreas von Deimling, and David W. Ellison

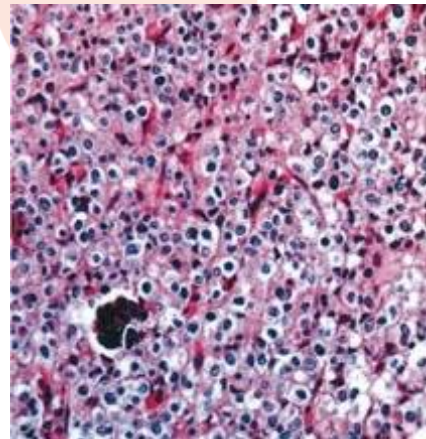
Diagnóstico integrado

Por capas

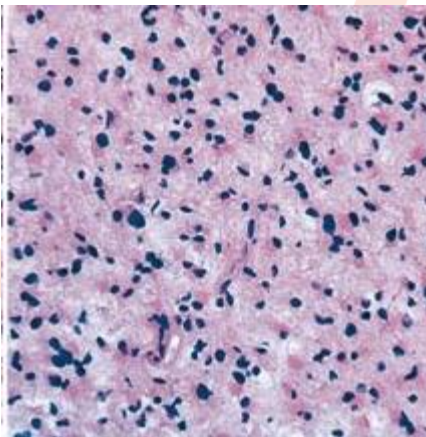
- Diagnóstico histológico +
- Diagnóstico molecular

Gliomas difusos: Clasificación morfológica

Tipo histológico



Tipo histológico oligodendroglial



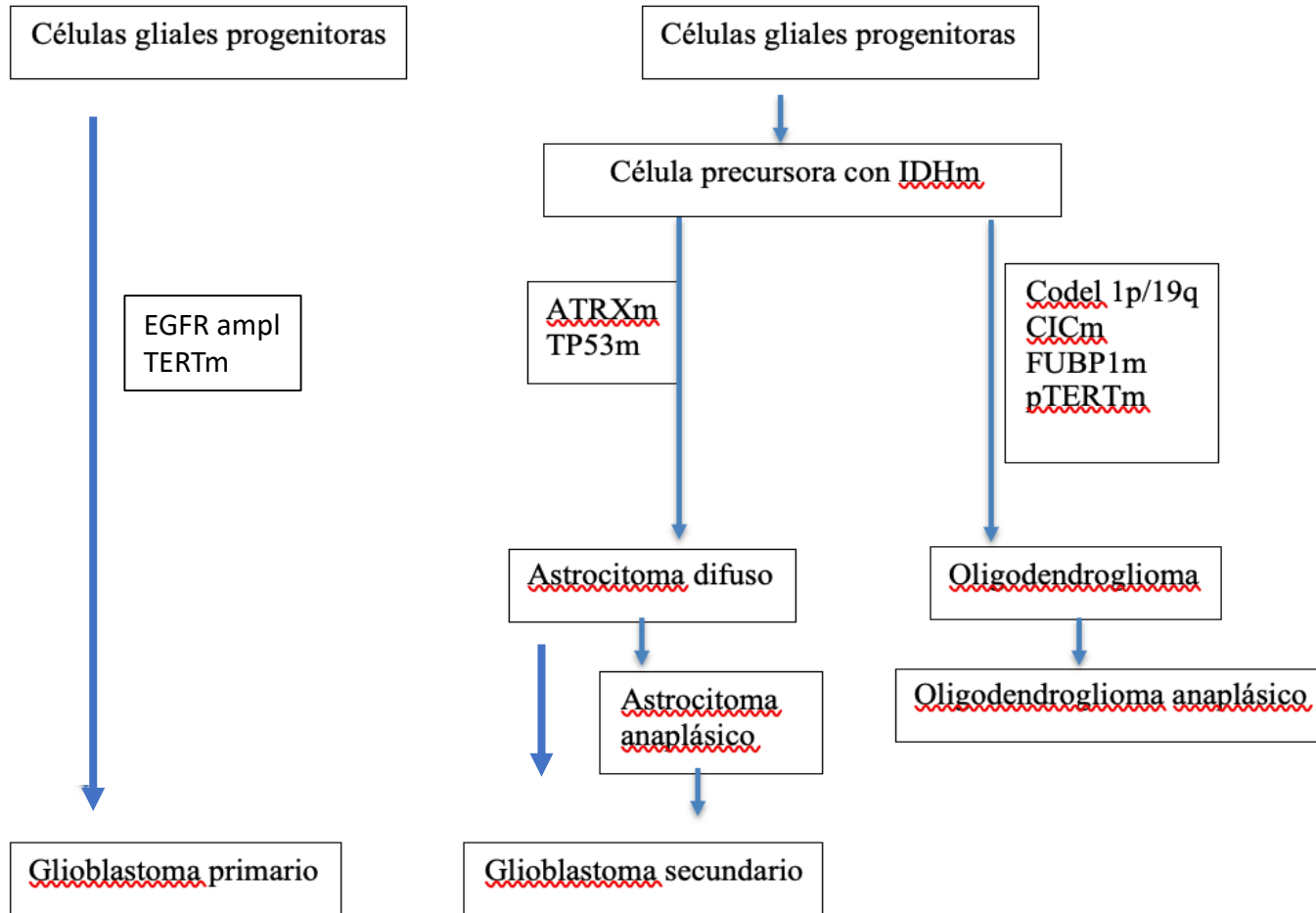
Tipo histológico astrocitario

Grado de malignidad (1-4)

Hiper celularidad
Atipia citológica
Proliferación celular
Proliferación microvascular
Necrosis

Grado	Tipo histológico		
II	Astrocitoma difuso	Oligodendroglioma	Oligoastrocitoma
III	Astrocitoma anaplásico	Oligodendroglioma anaplásico	Oligoastrocitoma anaplásico
IV	Glioblastoma		Glioblastoma con componente oligodendroglial

- **Clasificación de la OMS 2016-21: Diagnóstico: hallazgos histológicos + biomarcadores moleculares.**
- Formato diagnóstico en capas :
 - diagnóstico de tipo histológico y grado
 - Información molecularDiagnóstico integrado
- **Marcadores moleculares en gliomas difusos:**
 - Mutaciones en los genes de la isocitrato deshidrogenasa IDH1/2
 - Codelección de 1p/19q
 - Mutación en el gen de la alpha thalasemia/mental retardation síndrome X-linked (ATRX)
 - Mutaciones en el promotor de la telomerasa transcriptasa reversa (TERT)



- 1) IDH1/2
 - Se describió en 2008 en GB
 - En gliomas difusos grado II y III mutaciones en 60-80%
 - Mutaciones en IDH1 implican el codón 132 (R132H), 95% de los casos. Mutaciones en IDH2 en el codón 172 (R172K)
 - IDH1 e IDH2 son mutuamente excluyentes
 - Detección por IHQ (positivo en caso de mut R132H). Secuenciación
- 1p/19q code1
 - Se determina habitualmente por FISH .
 - Se asocia a oligodendrogliomas y mutaciones en IDH y del promotor de TERT y de manera inversa a mutaciones en TP53 y ATRX.
- ATRX:
 - Se determina con IHQ.
 - Se observa en tumores de tipo astrocitario y se correlaciona con mutaciones en IDH y TP53. Ausente en oligodendrogliomas y GB.
- Mutación en promotor de TERT
 - Relacionado con el mantenimiento de la longitud de los telómeros
 - Se ha detectado en oligodendrogliomas y GB.
 - Se determina por secuenciación

The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary

David N. Louis, Arie Perry, Pieter Wesseling, Daniel J. Brat, Ian A. Cree, Dominique Figarella-Branger, Cynthia Hawkins, H. K. Ng, Stefan M. Pfister, Guido Reifenberger, Riccardo Soffietti, Andreas von Deimling, and David W. Ellison

- **4 tipos de glioma types, se separan los gliomas difusos pediátricos y del adulto:**
 - Adult-type diffuse gliomas
 - Pediatric-type diffuse low-grade gliomas
 - Pediatric-type diffuse high-grade gliomas
 - Circumscribed astrocytic gliomas
- **No Anaplasico = grade 3**
- **No Glioblastoma IDH mutant = Astrocytoma IDH mutant grade 4**
- **Glioblastoma SIEMPRE IDH wild type**
- **Glioblastoma NO** se usa en el contexto de tumores **pediatricos**
- **7 nuevos gliomas reconocidos**

En 2021: 5ª edición de la clasificación de los tumores del SNC de la OMS

Situaciones en las que los biomarcadores nos van a dar el grado

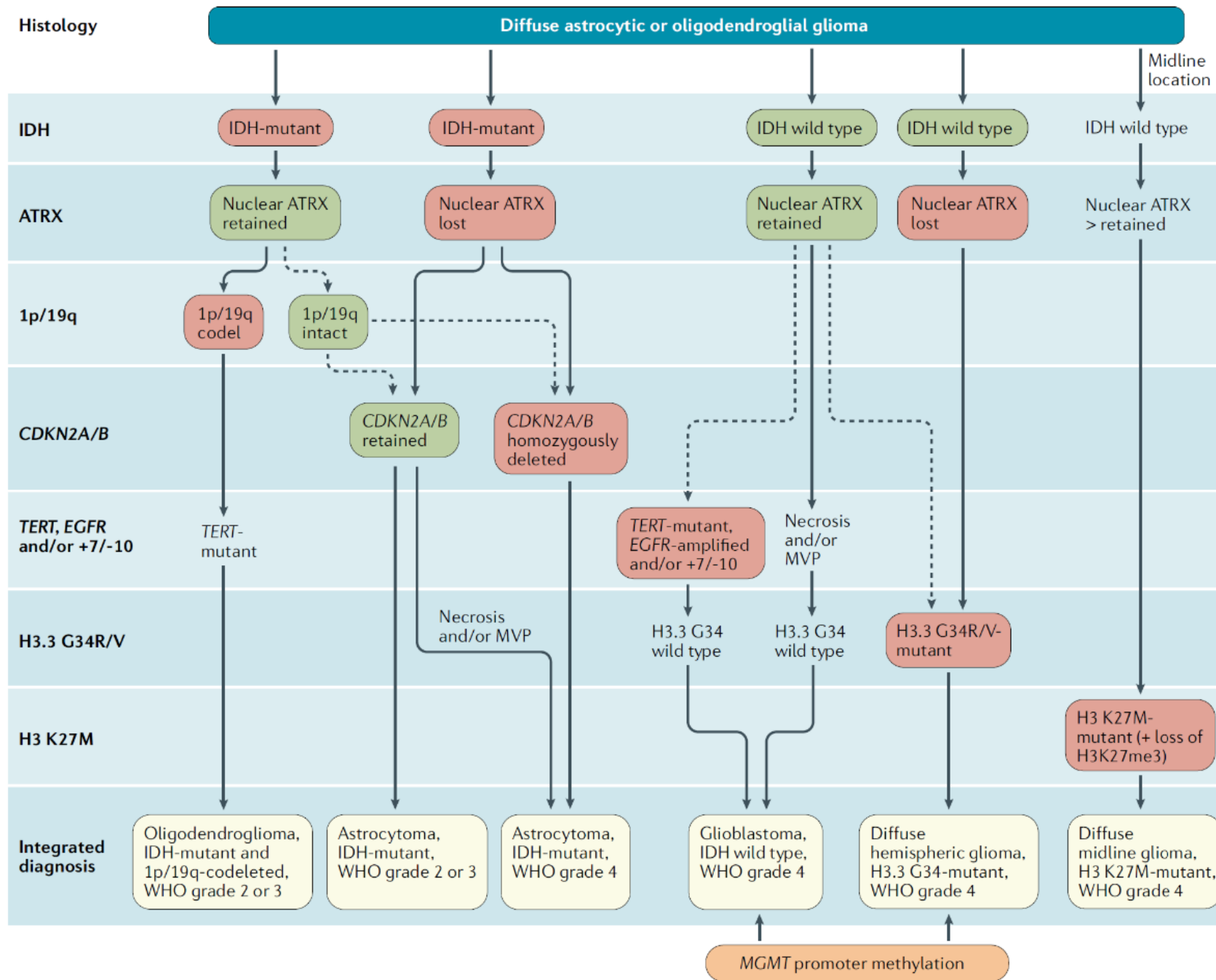
Astrocitoma, IDH mut	2,3,4
Oligodendroglioma, IDH mut 1p/19q code1	2,3
Glioblastoma, IDH WT	4

Astrocitoma, IDH mut grado 4

Necrosis \mp proliferación microvascular
Delección homocigota CDKN2A/B

Astrocitoma IDH WT grado 2,3

Si tiene 1 o mas de los siguientes parámetros:
- Mutación del promotor de TERT - Amplificación de EGFR
- Cambios en el numero de copias cromosomas -7/10
- **GLIOBLASTOMA IDH WT, GRADO 4**



Weller et al. Nature 2021

TRATAMIENTO POSTQUIRURGICO DE LOS GLIOMAS DE GRADO 2:

ENSAYO RTOG 9802

ENSAYO CLINICO INDIGO: VORASIDENIB

TRATAMIENTO POSTQUIRÚRGICO DE LOS OLIGODENDROGLIOMAS GRADO III

- ESTUDIOS EORTC 26951 Y RTOG 9402

Glioblastoma:

- RÉGIMEN DE STUPP
- TUMOR TREATING FIELDS (TTF)

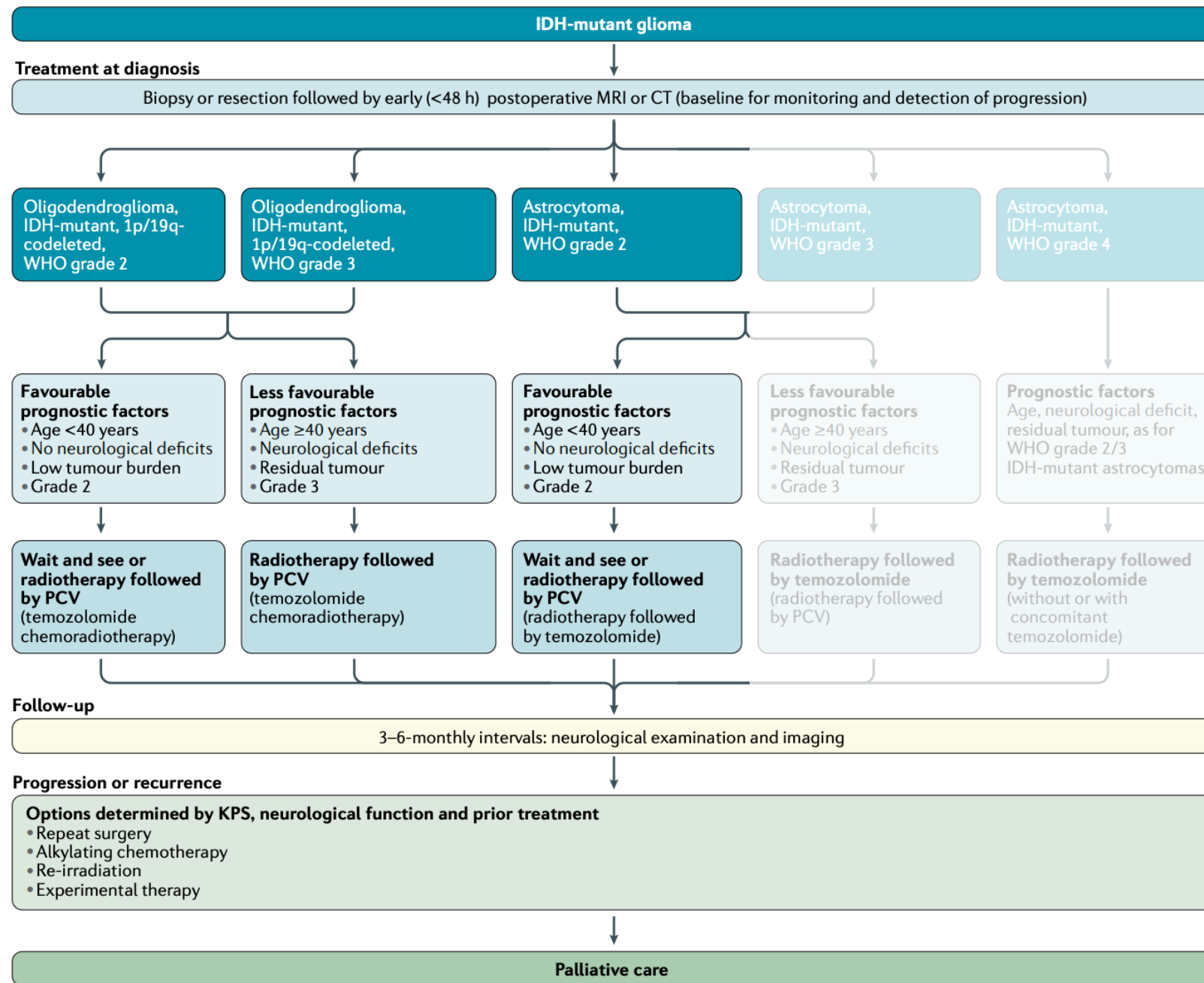


Fig. 2 | **Clinical pathway for IDH-mutant gliomas.** KPS, Karnofsky performance status; PCV, procarbazine, lomustine and vincristine.

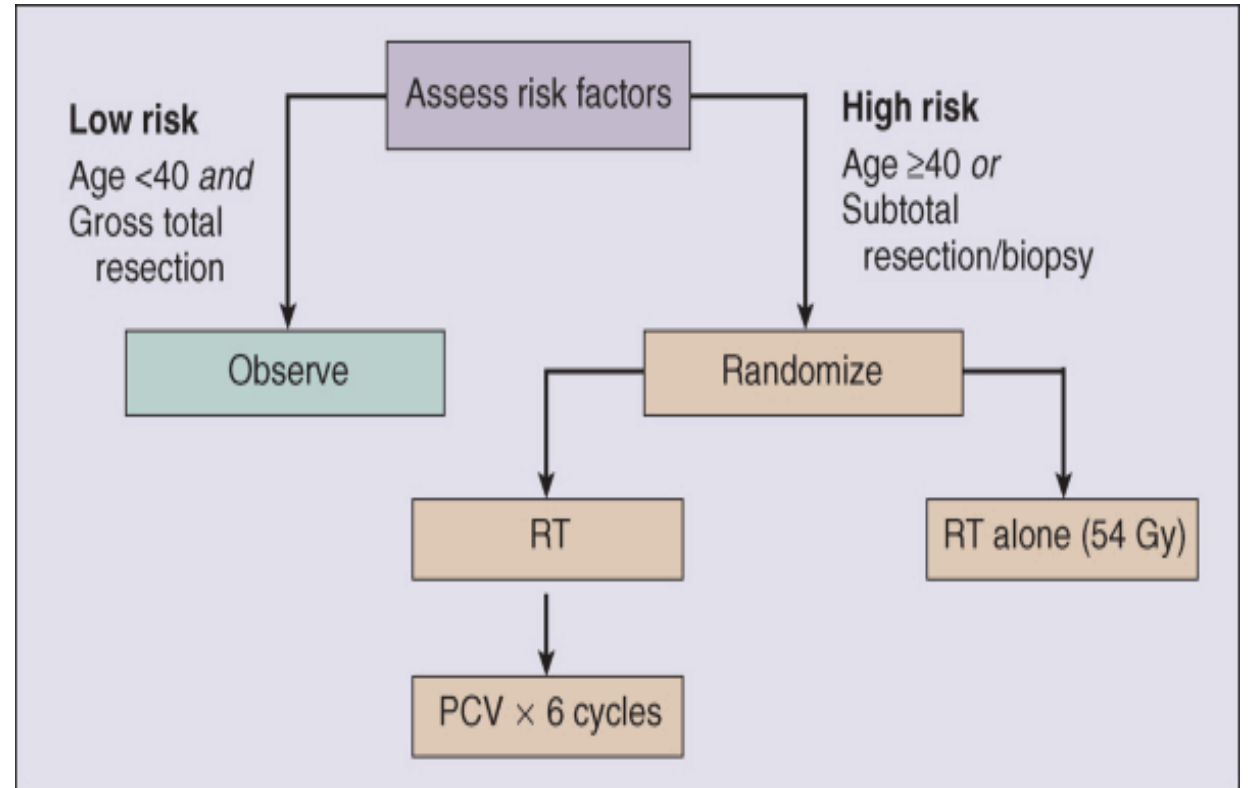
GLIOMAS DE GRADO II: ENSAYO RTOG 9802

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

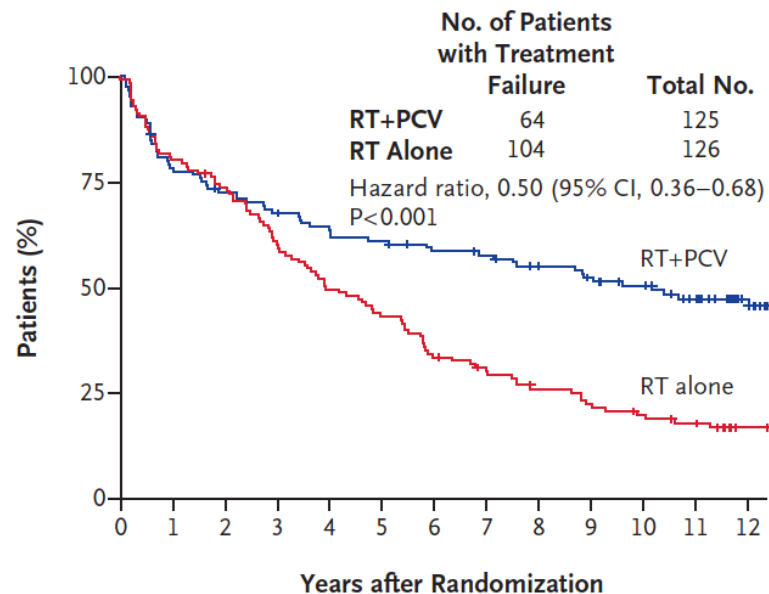
Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma

Jan C. Buckner, M.D., Edward G. Shaw, M.D., Stephanie L. Pugh, Ph.D., Arnab Chakravarti, M.D., Mark R. Gilbert, M.D., Geoffrey R. Barger, M.D., Stephen Coons, M.D., Peter Ricci, M.D., Dennis Bullard, M.D., Paul D. Brown, M.D., Keith Stelzer, M.D., David Brachman, M.D., John H. Suh, M.D., Christopher J. Schultz, M.D., Jean-Paul Bahary, M.D., Barbara J. Fisher, M.D., Harold Kim, M.D., Albert D. Murtha, M.D., Erica H. Bell, Ph.D., Minhee Won, M.A., Minesh P. Mehta, M.D., and Walter J. Curran, Jr., M.D.



- Se incluyeron un total de 251 pacientes con KPS>60.
- En el año 98 se inició el protocolo RTOG 9802. Periodo de seguimiento de 12 años.
- El objetivo primario del estudio fue la SG.

A Progression-free Survival

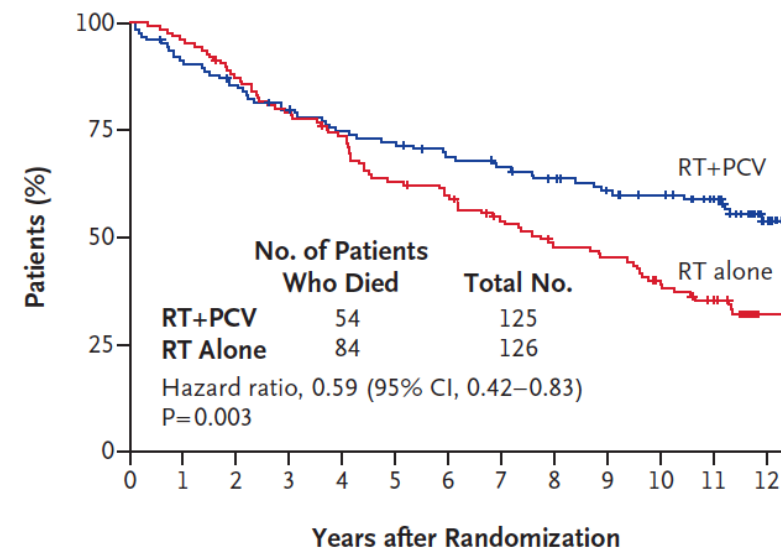


– Los pacientes tratados con RT y PCV tuvieron mayor SLP, con mediana de **10.4 años frente a 4 años en los que recibieron solo RT (p>0.001)**

Table 1. Patient Characteristics

Characteristic	RT Arm		RT + PCV Arm	
	No.	%	No.	%
Age, years				
Median	40		41	
Range	22-79		18-82	
Median tumor size, cm	5.0		4.7	
KPS 90-100	74	75		
Gross total resection	9	11		
Histology				
Astrocytoma	23	29		
Oligodendroglioma	45	40		
Mixed astrocytoma/oligodendroglioma	32	31		
Enhancement: yes	60	65		

A Overall Survival



La mediana de **SG** : **Mayor en tratados con RT y PCV, con una mediana de 13.3 años frente a 7.8 años con RT sola.**

No. at Risk

RT+PCV	125	113	105	97	90	87	82	77	72	67	62	56	35
RT alone	126	121	109	99	91	78	75	64	56	52	45	38	16

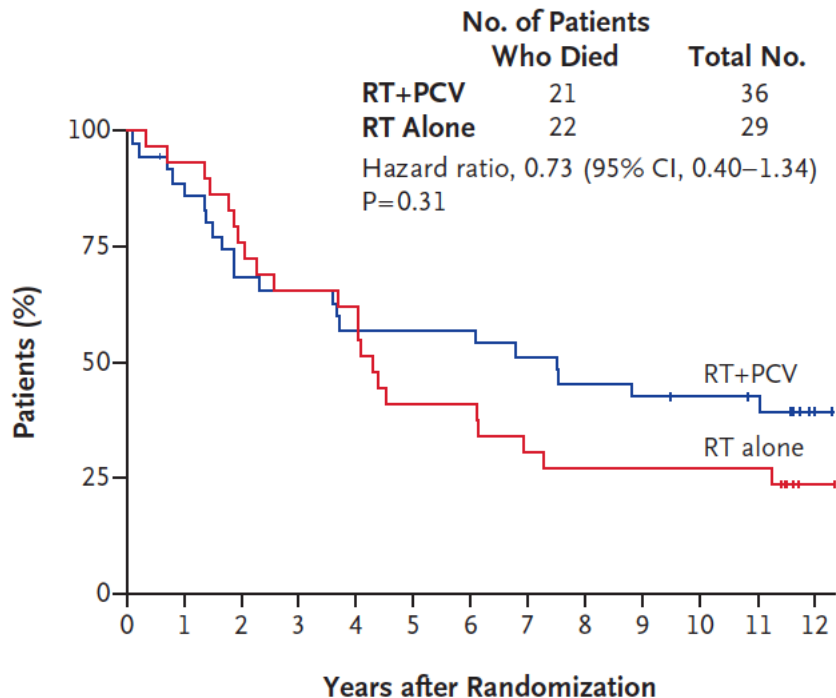
SLP

	RT alone	RT + PCV
Median	4 years	10,4 years
5-year	44.1%	61.2%
10-year	20.9%	50.6%

SG

	RT alone	RT + PCV
Median	4 years	10,4 years
5-year	63%	72%
10-year	40%	60%

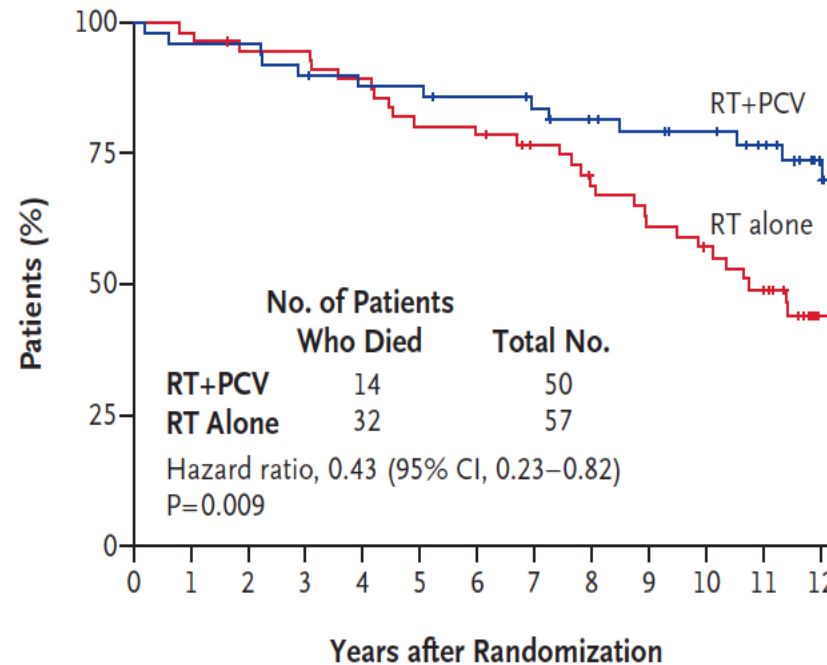
D Overall Survival, Grade 2 Astrocytoma



No. at Risk

RT+PCV	36	31	24	23	20	20	20	18	16	15	14	14	9
RT alone	29	27	22	19	18	12	12	10	8	8	8	8	2

B Overall Survival, Grade 2 Oligodendroglioma



No. at Risk

RT+PCV	50	48	48	45	43	43	41	39	36	34	32	28	20
RT alone	57	56	53	53	50	45	45	40	35	31	28	24	11

En un análisis según el subtipo histológico, se pudo ver superioridad de la combinación en todos los subtipos histológicos, pero no alcanzó la significación estadística en los pacientes con astrocitoma.

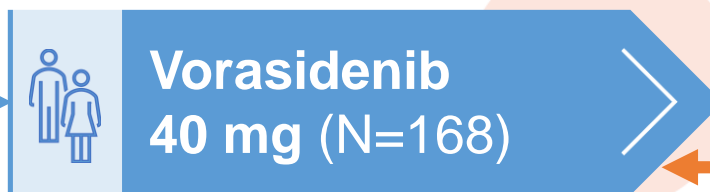
Investigating vorasidenib in Glioma (NCT04164901)

Key eligibility criteria

- ≥12 years of age
- IDH1/2-mutated* grade 2 oligodendroglioma or astrocytoma per WHO 2016 guidelines
- Prior surgery only
- Measurable non-enhancing disease (≥1 target lesion measuring ≥1 cm × ≥1 cm), confirmed by blinded review
- Not in need of immediate chemotherapy or radiotherapy per investigator assessment

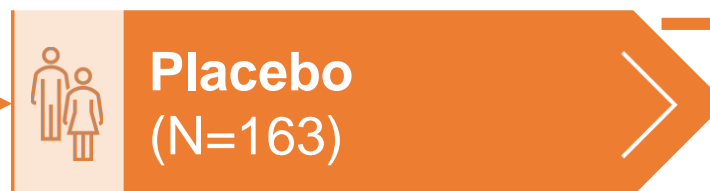
1:1
double-blind
randomization
(N=331)

Stratified by
1p19q status
and baseline
tumor size



Orally,
once daily,
28-day
cycles

Centrally confirmed
progressive disease
permitted unblinding
and crossover†



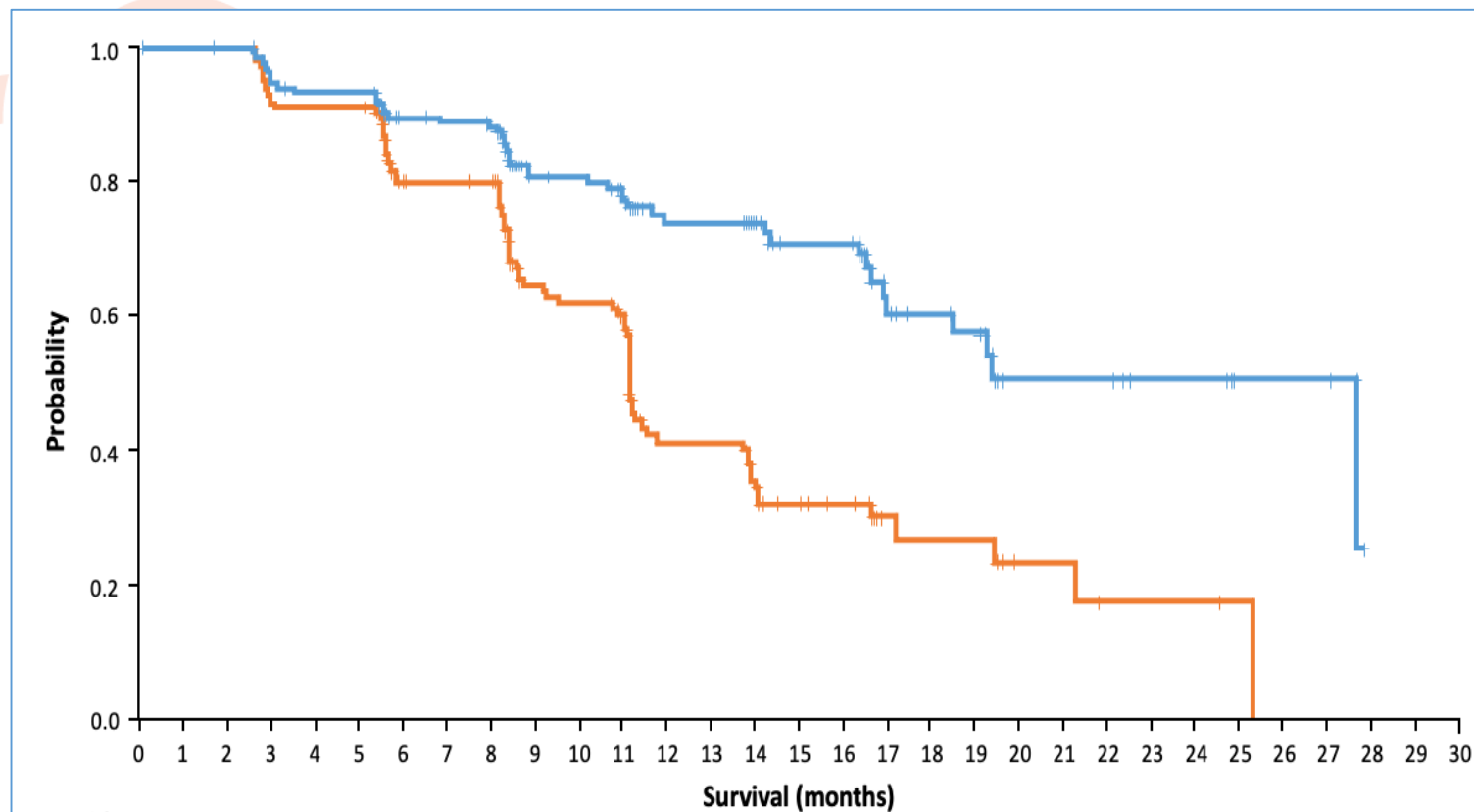
IDMC regularly reviewed safety and other clinical data, as well as the efficacy data following prespecified interim analyses

*Centrally confirmed using an investigational clinical trial assay, based on the Oncomine Dx Target Test and developed in partnership with Thermo Fisher Scientific Inc.;

†Real-time single BIRC reader.

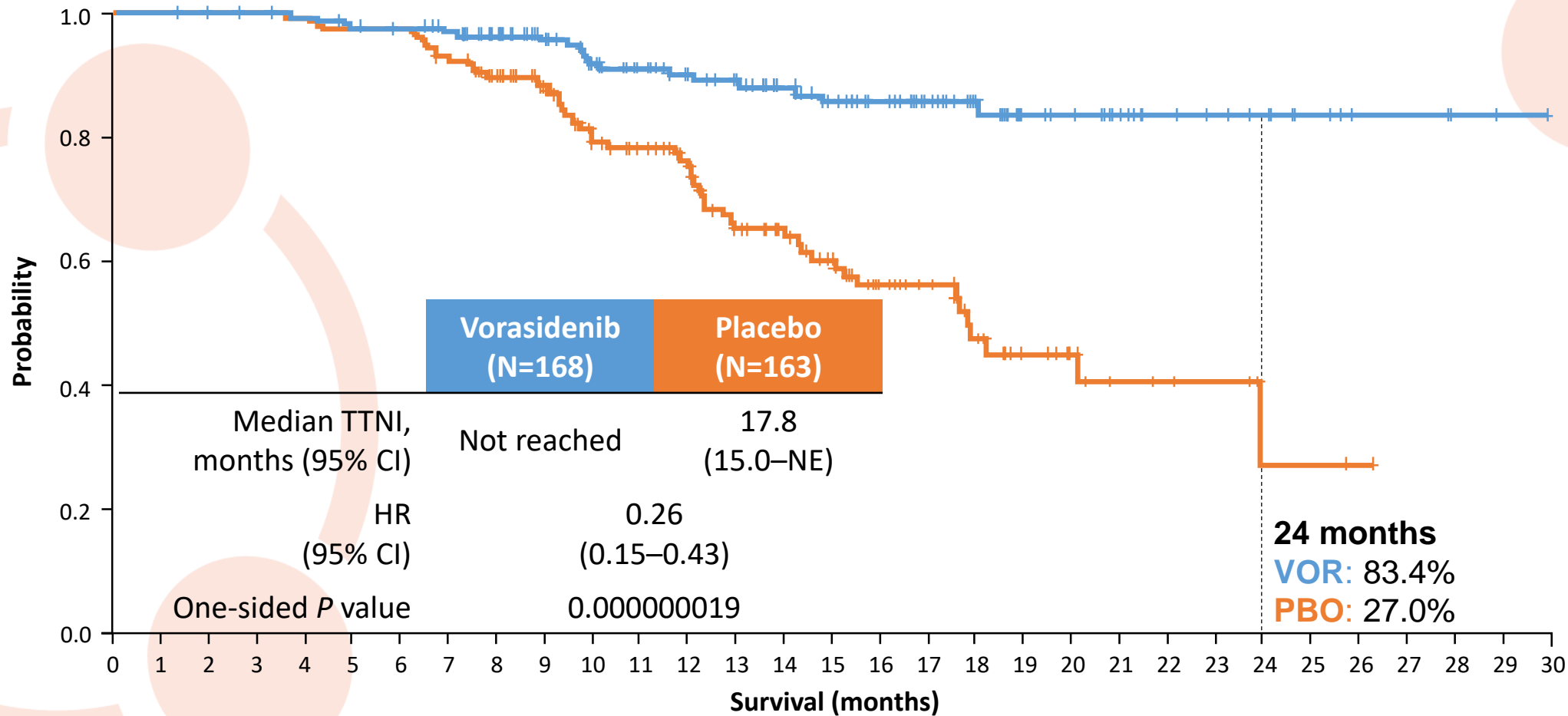
IDMC, independent data monitoring committee.

Primary endpoint: PFS per BIRC



	Vorasidenib (N=168)	Placebo (N=163)
Median PFS, months (95% CI)	27.7 (17.0–NE)	11.1 (11.0–13.7)
HR (95% CI)	0.39 (0.27–0.56)	
One-sided <i>P</i> value	0.000000067	

Key secondary endpoint: TTNI



No. at risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
VOR	168	168	167	167	165	161	160	156	146	130	117	105	95	86	75	65	57	48	38	27	25	18	15	13	11	7	4	4	2	1	0
PBO	163	163	162	161	159	156	155	146	134	119	97	88	77	60	54	45	35	30	21	14	11	7	6	5	2	2	1	0			

+ Censored.
P value is from one-sided stratified log-rank test.

Safety: TEAEs

	Vorasidenib (N=167)	Placebo (N=163)
Any grade ≥ 3 AE – n (%)	38 (22.8)	22 (13.5)
Increased alanine aminotransferase	16 (9.6)	0
Increased aspartate aminotransferase	7 (4.2)	0
Seizure	7 (4.2)	4 (2.5)
Increased gamma-glutamyltransferase	5 (3.0)	2 (1.2)
Syncope	3 (1.8)	1 (0.6)
Hypertension	2 (1.2)	3 (1.8)
Decreased neutrophil count	2 (1.2)	0

- Treatment interruption due to TEAE
 - **Vorasidenib** 29.9% (n=50)
 - **Placebo** 22.7% (n=37)
- Dose reduction due to TEAE
 - **Vorasidenib** 10.8% (n=18)
 - **Placebo** 3.1% (n=5)
- Discontinuation due to TEAE
 - **Vorasidenib** 3.6% (n=6)
 - **Placebo** 1.2% (n=2)
- No fatal TEAE

The safety set included all the patients who received at least one dose of study treatment. Preferred terms listed are those that occurred at Grade ≥ 3 in two or more patients in the vorasidenib group. AE, adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

DIAGNÓSTICO: ALTERACIONES MOLECULARES EN GLIOMAS Y CLASIFICACIÓN OMS 2021

TRATAMIENTO POSTQUIRURGICO DE LOS GLIOMAS DE GRADO 2:

ENSAYO RTOG 9802
ENSAYO CLINICO INDIGO: VORASIDENIB

TRATAMIENTO POSTQUIRURGICO DE LOS GLIOMAS DE GRADO 3:

ESTUDIOS EORTC 29051 Y RTOG 9402
CATNON

- RÉGIMEN DE STUPP
- TUMOR TREATING FIELDS (TTF)

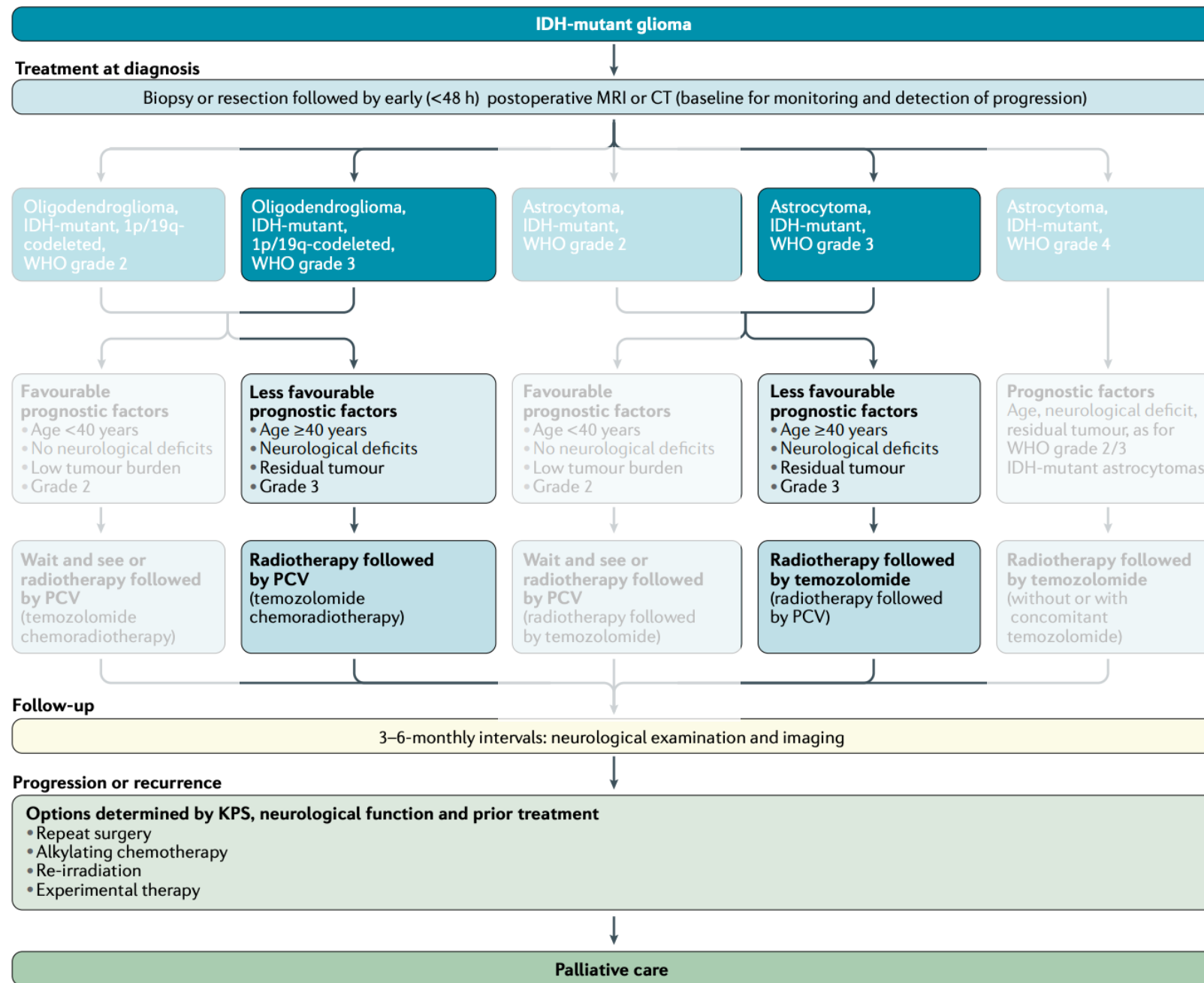


Fig. 2 | **Clinical pathway for IDH-mutant gliomas.** KPS, Karnofsky performance status; PCV, procarbazine, lomustine and vincristine.

OLIGODENDROGLIOMAS grado 3

RTOG 9402



I-PCV x 4 → RT
VS
RT sólo

EORTC 26951

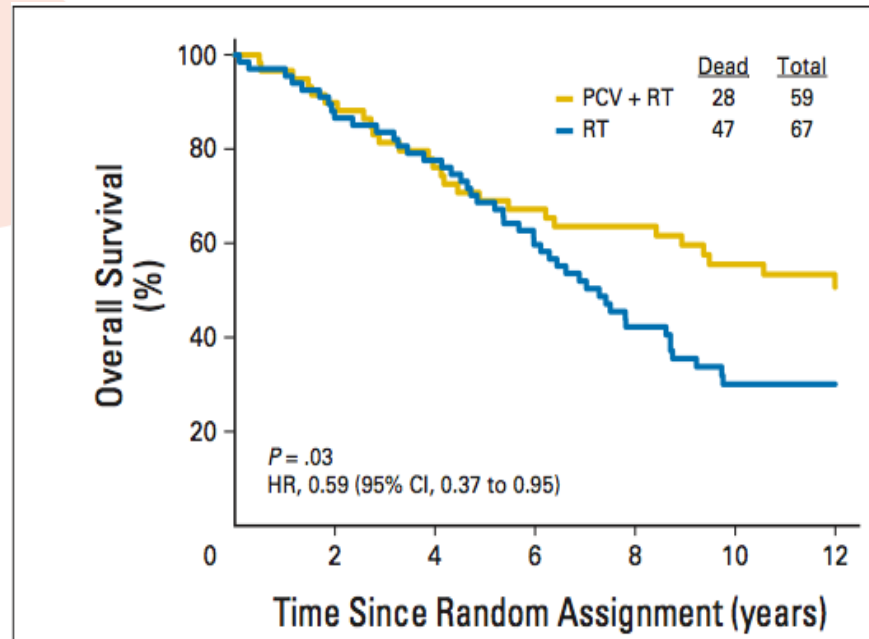


RT → PCV x 6
Vs
RT sólo

Tiempo de reclutamiento: >6 años

Cairncross G et al. JCO 2006; 24:2707
Van den Bent et al. JCO 2006; 24:2715

OLIGODENDROGLIOMAS grado 3: SG



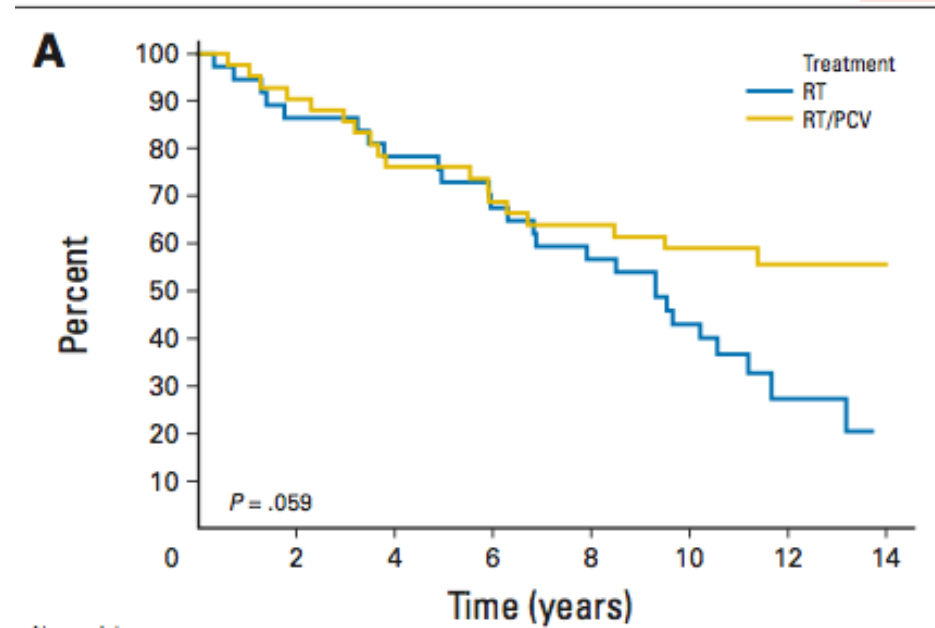
RTOG

PCV + RT = 14,7 AÑOS

RT = 7 AÑOS

P=0,04

HR= 0,58



EORTC

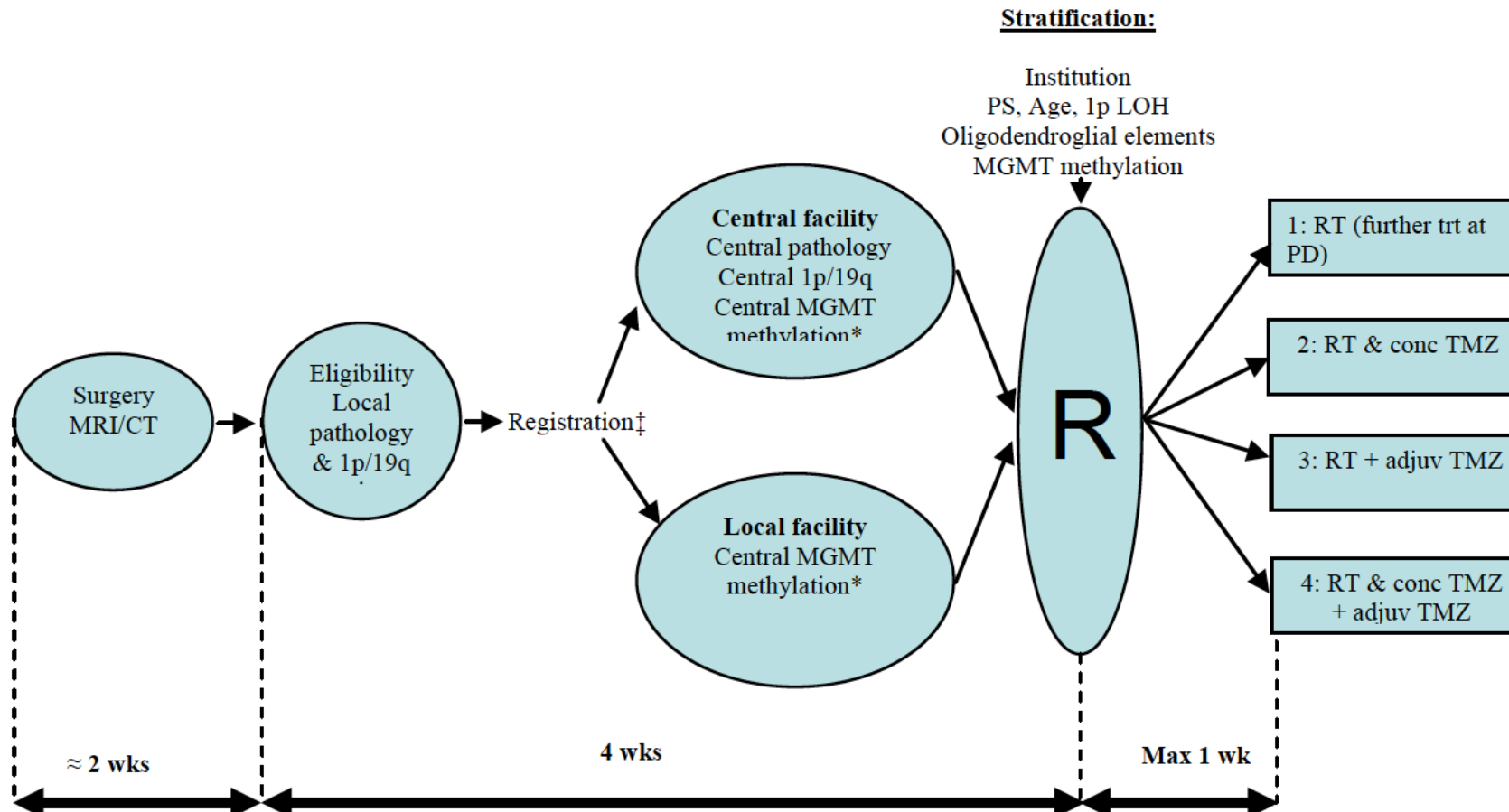
PCV + RT = NO ALCANZADA MEDIANA

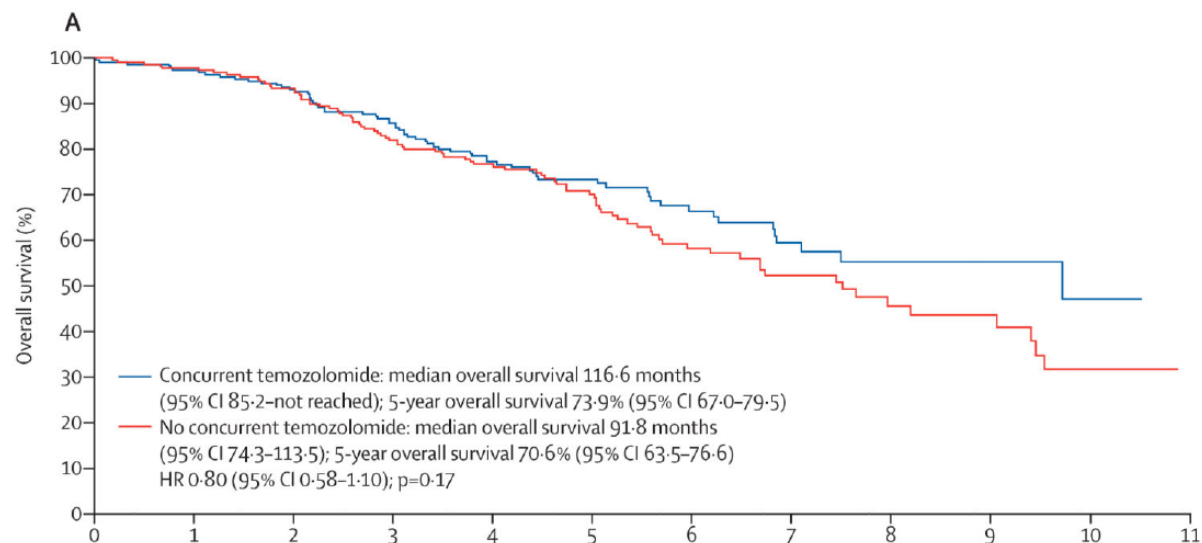
RT = AÑOS = 9,33 AÑOS

P= 0,059

HR= 0,59

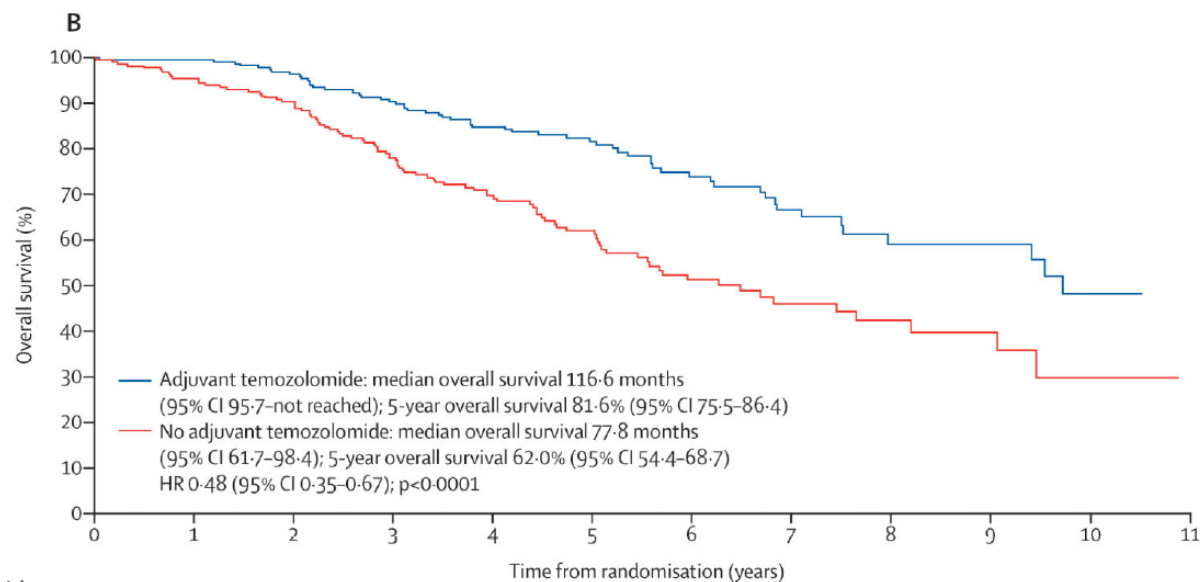
Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study





Number at risk (number censored)

Concurrent temozolomide	224 (0)	214 (4)	198 (11)	175 (19)	134 (44)	92 (80)	60 (105)	34 (126)	20 (138)	13 (145)	4 (153)	0 (157)
No concurrent temozolomide	220 (0)	211 (4)	195 (11)	166 (17)	136 (37)	94 (69)	59 (90)	40 (104)	25 (115)	18 (121)	6 (129)	0 (135)



Number at risk (number censored)

Adjuvant temozolomide	226 (0)	220 (5)	207 (11)	189 (16)	156 (38)	108 (81)	70 (110)	45 (129)	27 (143)	20 (150)	8 (159)	0 (167)
No adjuvant temozolomide	218 (0)	205 (3)	186 (11)	152 (20)	114 (43)	78 (68)	49 (85)	29 (101)	18 (110)	11 (116)	2 (123)	0 (125)

DIAGNÓSTICO: ALTERACIONES MOLECULARES EN GLIOMAS Y CLASIFICACIÓN OMS 2021

TRATAMIENTO POSTQUIRURGICO DE LOS GLIOMAS DE GRADO 2:

ENSAYO RTOG 9802

ENSAYO CLINICO INDIGO: VORASIDENIB

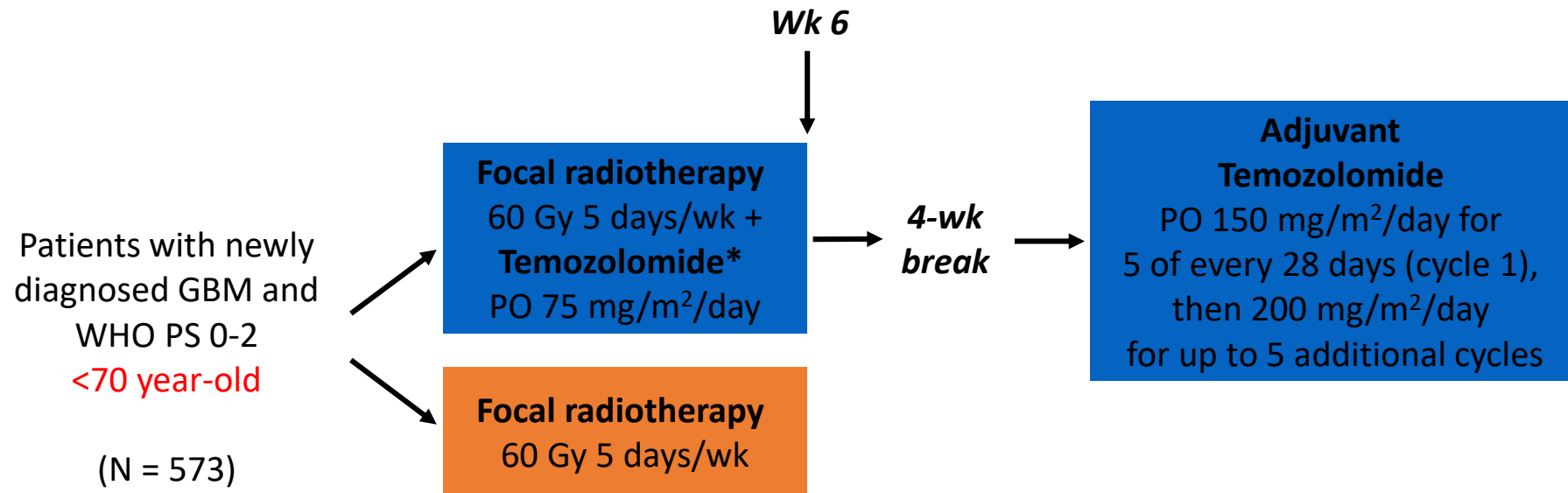
TRATAMIENTO POSTQUIRURGICO DE LOS GLIOMAS DE GRADO 3:

ESTUDIOS EORTC 29051 Y RTOG 9402

CATNON

GLIOBLASTOMA:
ESQUEMA STUPP
ESTUDIOS NEGATIVOS
TUMOR TREATING FIELDS

ENSAYO EORTC/NCIC: Radiotherapy \pm Temozolomida in GBM de reciente diagnóstico (Stupp)

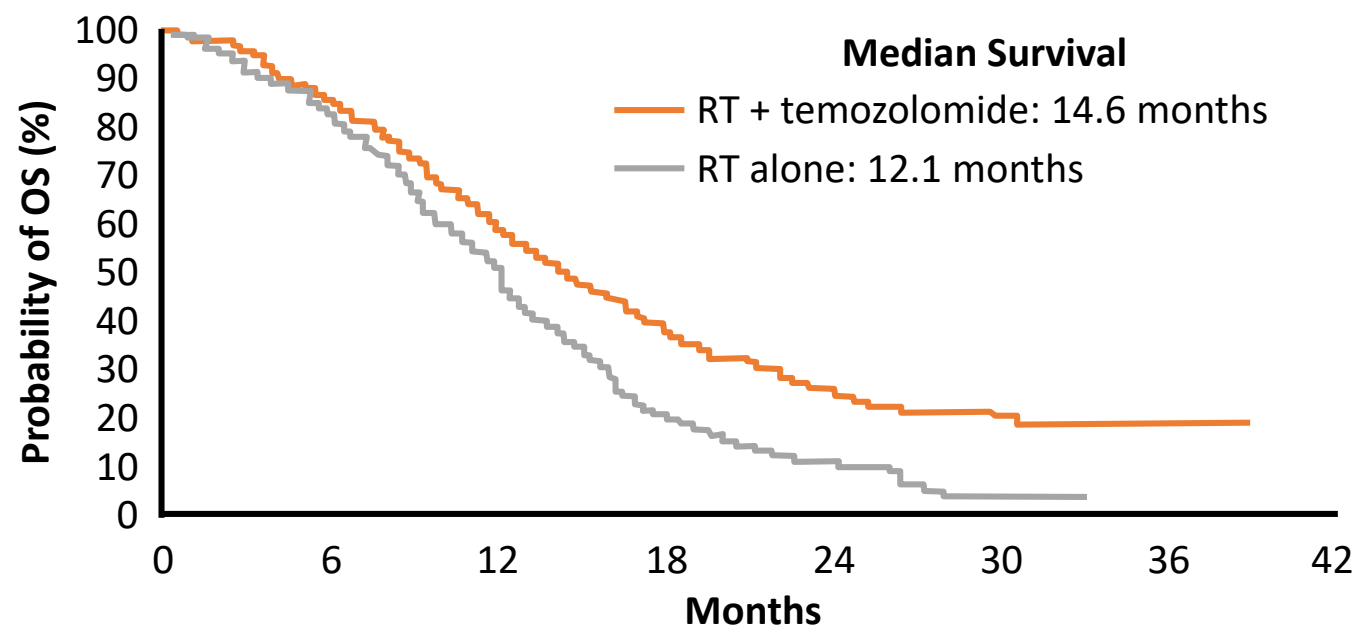


*Plus *Pneumocystis carinii* prophylaxis with pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole

- **Objetivo Principal: SG**
- **Objetivos secundarios: SLP, seguridad, Calidad de vida**

Temozolomida: Tratamiento de elección en GBM

- Primer EC que mostró la eficacia de la quimioterapia adyuvante en GBM
 - Estudio Fase III (N = 573): Tasa de supervivencia a 2 años pasa de 10.4% con RT sólo a 26.5% con temozolomida



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

MGMT

Metil-Guanina-O-Metiltransferasa

- Enzima fundamental en la reparación del daño inducido al DNA por fármacos alquilantes
- La metilación del promotor induce silenciamiento en su expresión y es un acontecimiento frecuente en gliomas
- Pérdida de expresión:
 - →Quimiosensibilidad
- Expresión normal:
 - →Quimioresistencia

¿Cuántos ciclos de temodal? GEINO 14-01

Neuro-Oncology

22(12), 1851–1861, 2020 | doi:10.1093/neuonc/noaa107 | Advance Access date 24 April 2020

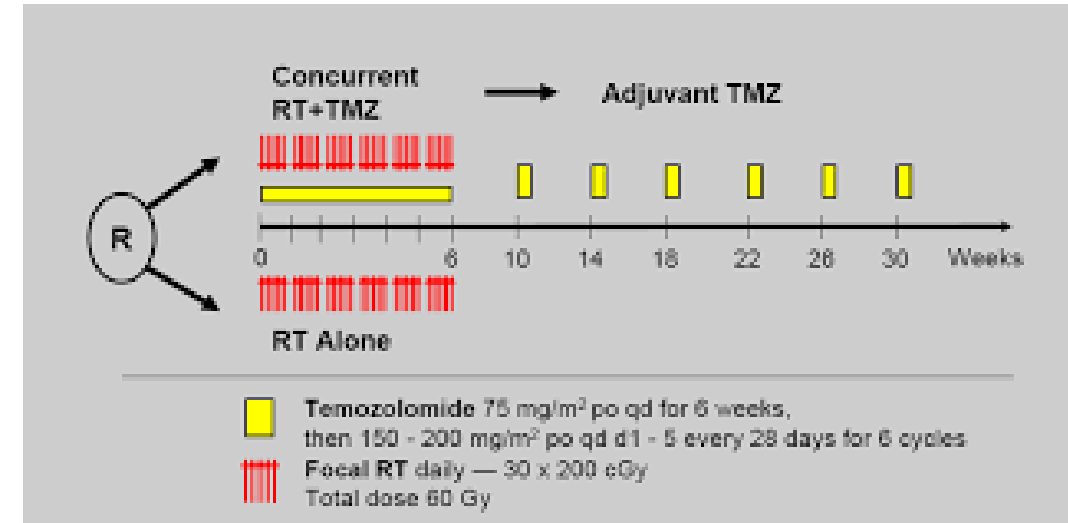
A phase II randomized, multicenter, open-label trial of continuing adjuvant temozolomide beyond 6 cycles in patients with glioblastoma (GEINO 14-01)

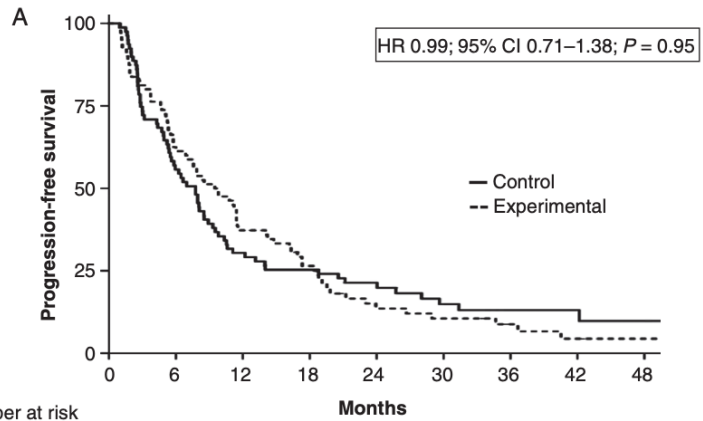
Carmen Balana[®], Maria Angeles Vaz, Juan Manuel Sepúlveda, Carlos Mesia, Sonia del Barco, Estela Pineda, Jose Muñoz-Langa, Anna Estival, Ramón de las Peñas, Jose Fuster, Regina Gironés, Luis Miguel Navarro, Miguel Gil-Gil, Miriam Alonso, Ana Herrero, Sergio Peralta, Clara Olier, Pedro Perez-Segura, Maria Covela, Maria Martinez-García, Alfonso Berrocal, Oscar Gallego, Raquel Luque, Franciso Javier Perez-Martín, Anna Esteve, Nuria Munne, Marta Domenech, Salvador Villa, Carolina Sanz, and Cristina Carrato

Objetivo primario: SLP a 6 meses

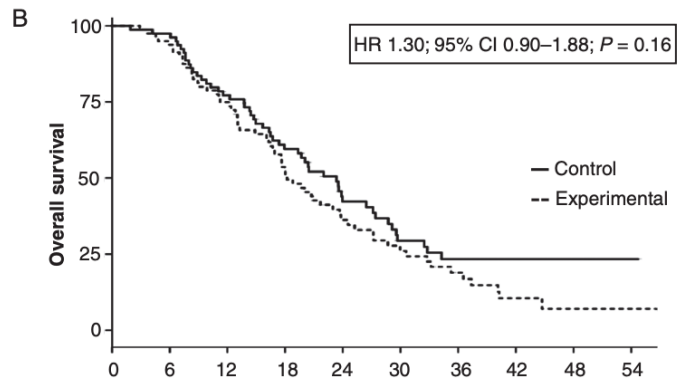
Se incluyeron 166 pacientes sin PGR tras 6 ciclos de temodal

- Se randomizaron a parar o continuar hasta 12 ciclos
- Se estratificó por metilacion de MGMT





Number at risk	Months								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Control	79	44	24	20	14	8	4	4	3
Experimental	80	50	29	19	9	7	4	2	1



Number at risk	Months									
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Control	79	77	59	43	25	15	9	8	4	1
Experimental	80	75	58	38	22	15	9	5	2	1

No diferencias en SLP6, SLP ni SG

- PFS 6m : control 55.7 vs exp: 61%

CÓMO MEJORAR RÉGIMEN DE STUPP

ENSAYO AVAGLIO. BEVACIZUMAB
CCHECKMATE 143. NIVOLUMAB

Tumor Treating Fields Are Delivered by the NovoTTF-100A System

- Tumor Treating Fields (NovoTTF Therapy) uses the principles of physics and electricity to disrupt mitosis^{1,2}
 - Specifically targets dividing cancer cells, not quiescent normal cells¹
- Single-use transducer arrays deliver NovoTTF Therapy through the scalp³
 - Arrays deliver NovoTTF Therapy at a low intensity (1-3 V/cm) and intermediate frequency (200 kHz)⁴



1. Kirson ED, et al. Proc Natl Acad Sci. 2007;104(24):10152-10157. 2. Gutin PH, Wong ET. ASCO Educ Book. 2012;32:126-131.

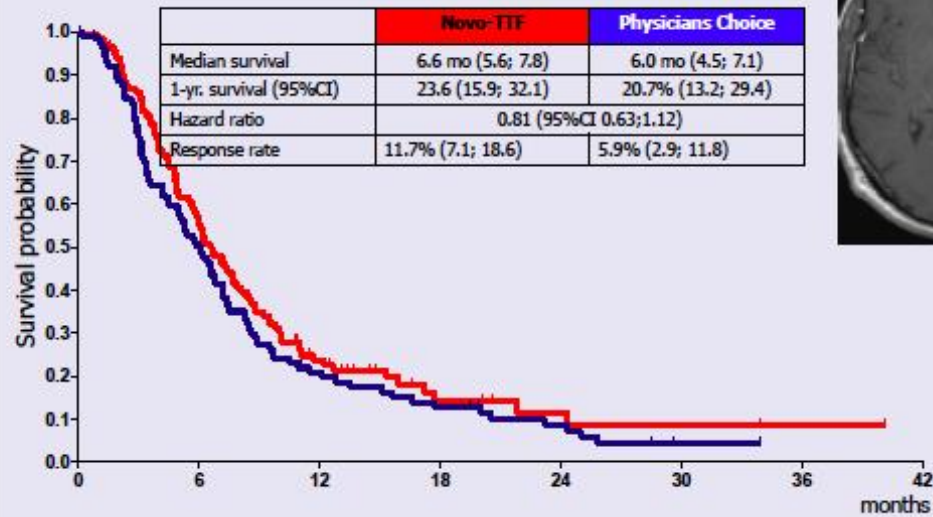
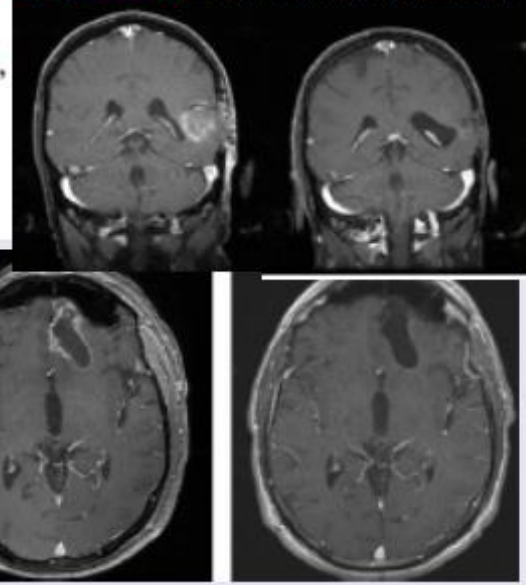
3. NovoTTF-100A Patient Information & Operation Manual. Novocure Inc. Document number QSD-QR-331. Rev. 10. Jan 22, 2014.

4. NovoTTF-100A System Instructions for Use. Novocure Inc. Document number QSD-QR-330. May 12, 2013.

NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomised phase III trial of a novel treatment modality



Roger Stupp^{a,*}, Eric T. Wong^b, Andrew A. Kanner^c, David Steinberg^d, Herbert Engelhard^e, Volkmar Heidecke^f, Eilon D. Kirson^g, Sophie Taillibert^h, Frank Liebermannⁱ, Vladimir Dbalý^j, Zvi Ram^c, J. Lee Villano^e, Nikolai Rainov^f, Uri Weinberg^g, David Schiff^k, Lara Kunschner^l, Jeffrey Raizer^m, Jerome Honnoratⁿ, Andrew Sloan^o, Mark Malkin^p, Joseph C. Landolfi^q, Franz Payer^r, Maximilian Mehdorn^s, Robert J. Weil^l, Susan C. Pannullo^u, Manfred Westphal^v, Martin Smrcka^w, Lawrence Chin^x, Herwig Kostron^y, Silvia Hofer^z, Jeffrey Bruce^{aa}, Rees Cosgrove^{ab}, Nina Paleologous^{ac}, Yoram Palti^g, Philip H. Gutin^{ad}



PROSPECTIVE, MULTI-CENTER PHASE III TRIAL OF **TUMOR
TREATING FIELDS (TTF)** TOGETHER WITH TEMOZOLOMIDE
COMPARED TO TEMOZOLOMIDE ALONE
IN NEWLY DIAGNOSED GLIOBLASTOMA

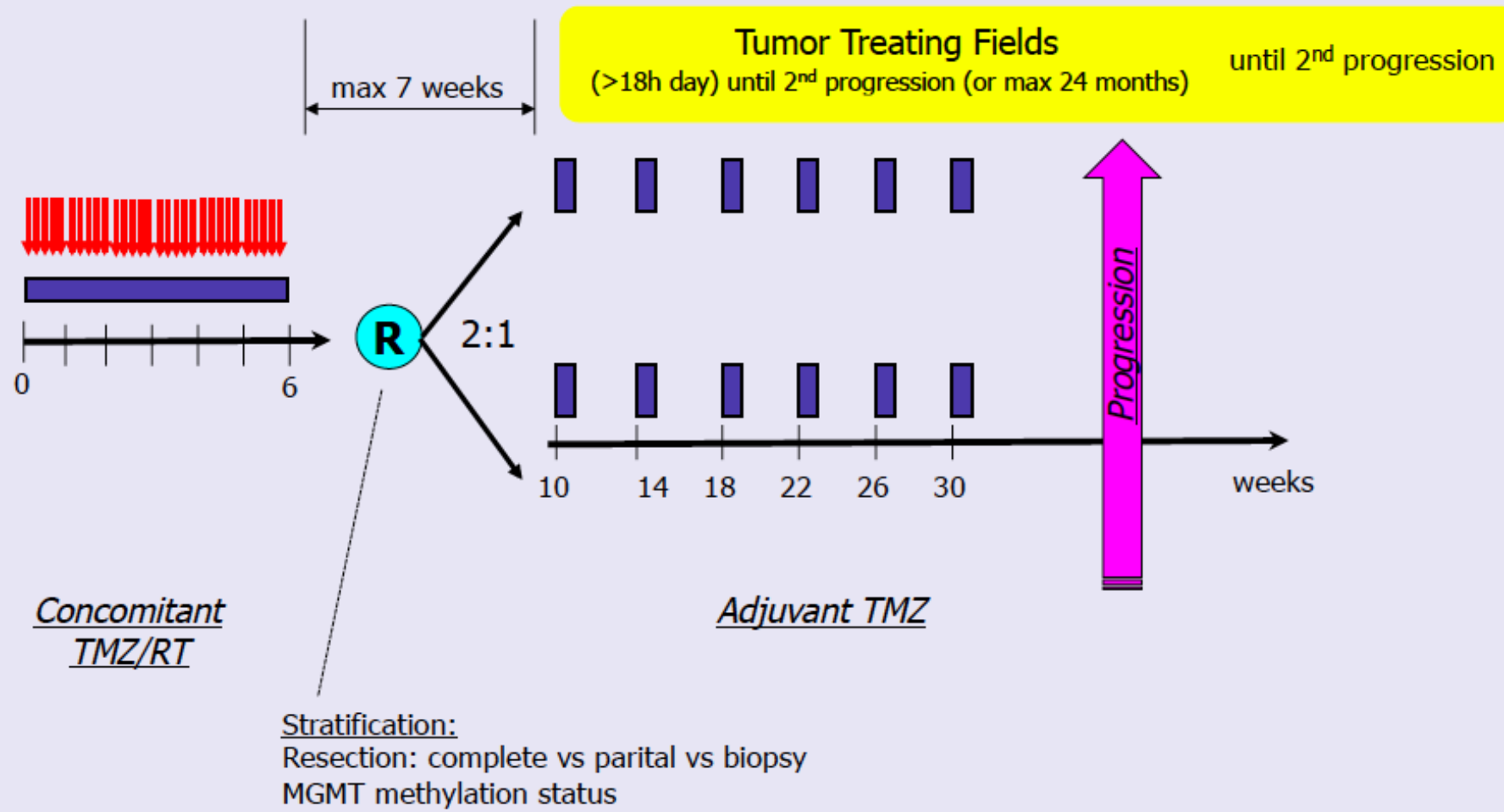
Roger Stupp, Ahmed Idbaih, David M. Steinberg, William Read, Steven Toms, Gene Barnett, Garth Nicholas, Chae-Yong Kim, Karen Fink, Andrea Salmaggi, Frank Lieberman, Jay Zhu, Lynne Taylor, Giuseppe Stragliotto, Andreas F. Hottinger, Eilon D. Kirson, Uri Weinberg, Yoram Palti, Monika E. Hegi, and Zvi Ram on behalf of the EF-14 Trial investigators

Late Breaking Abstract

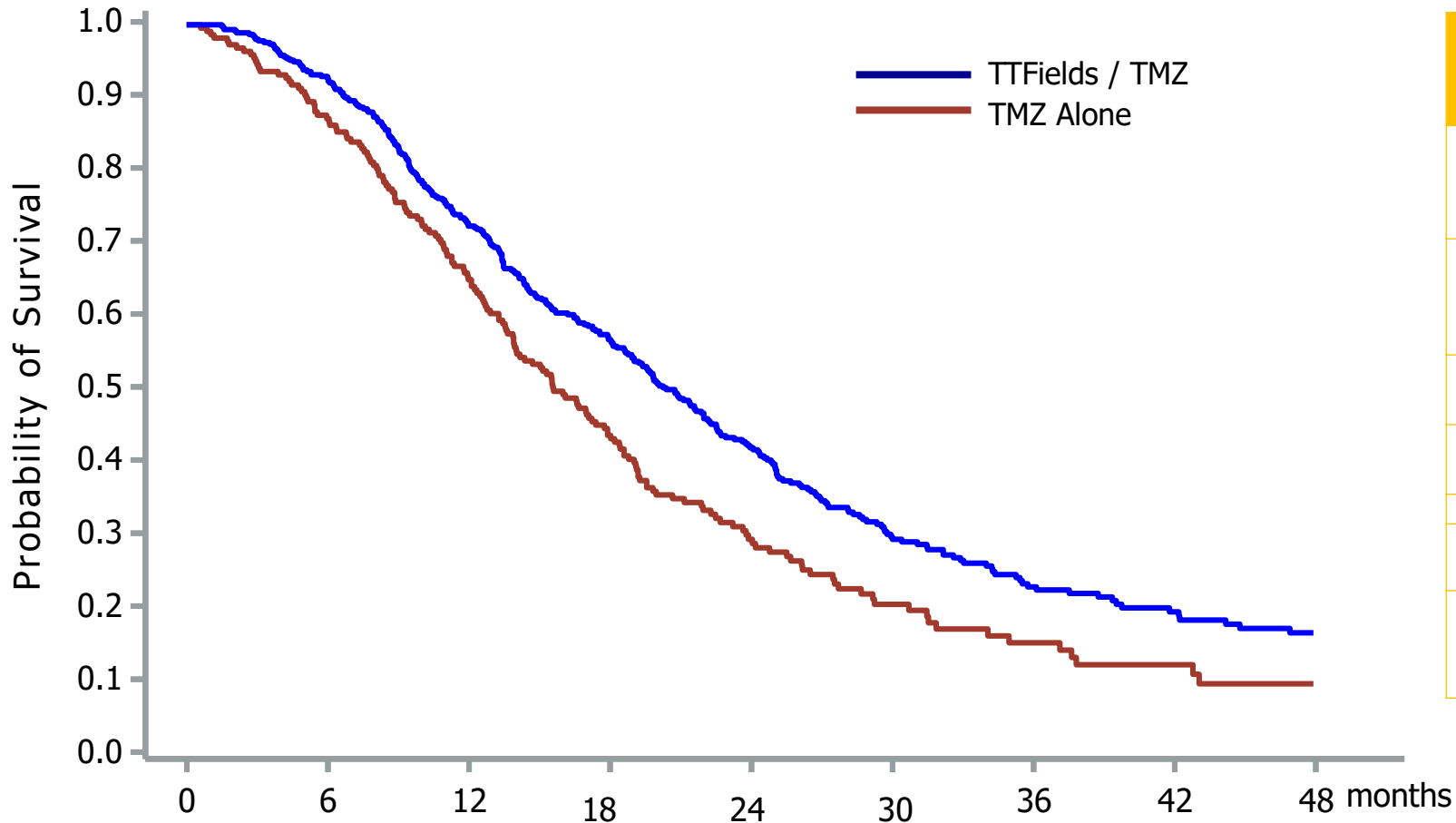
18. November 2016



EF14: Study Design



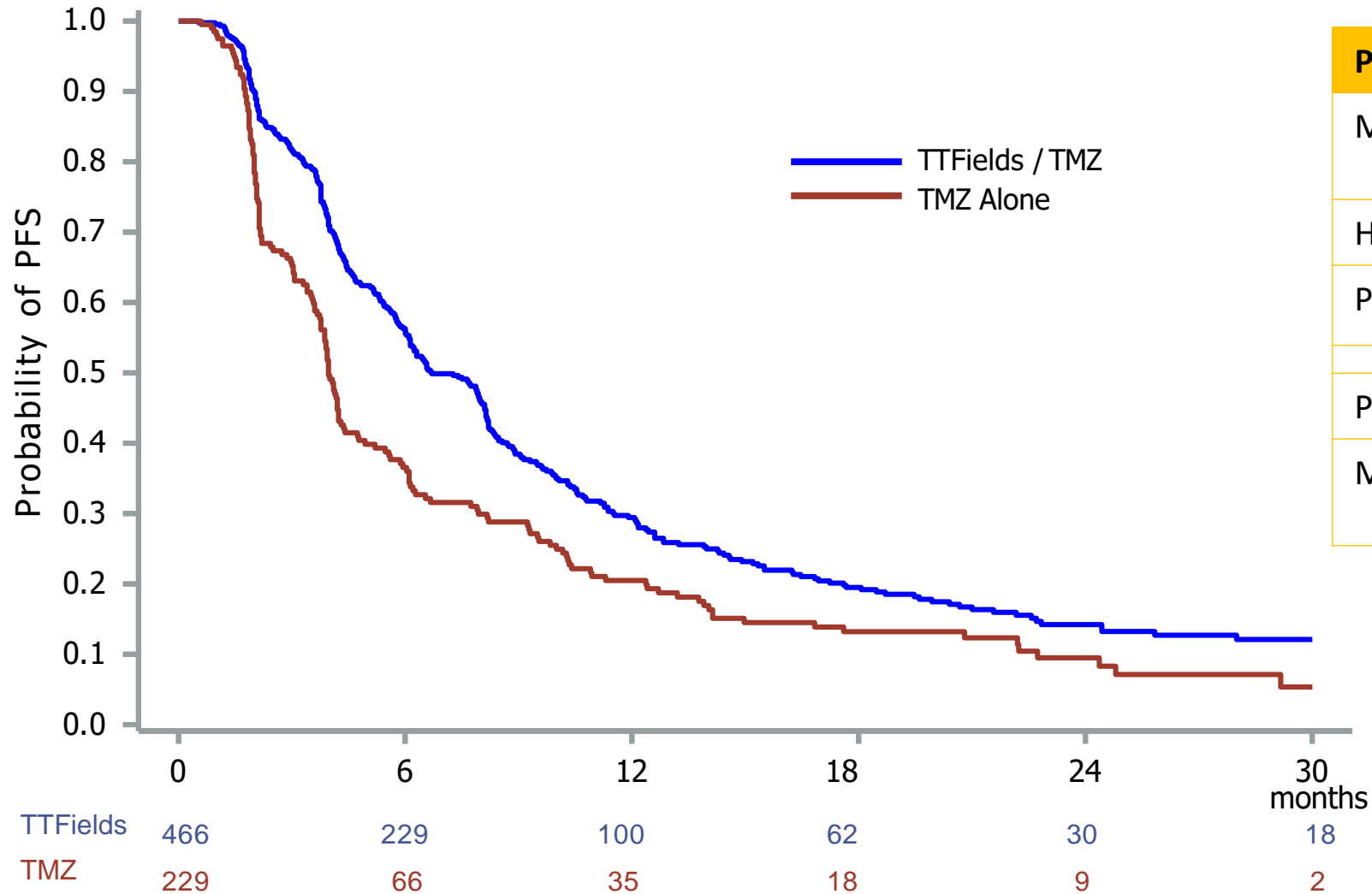
Overall Survival - ITT



TTFIELDS	466	421	329	252	155	89	56	37	28
TMZ	229	180	127	76	44	25	17	11	7

Survival (from random)	TTFIELDS/TMZ	TMZ
Median	20.8 mo	16.0 mo
95% CI	19.0 – 22.6	13.9 – 18.2
2-year	42.5 %	30.0 %
95% CI	(38.0 – 47.4)	(24.4 – 37.0)
Hazard ratio	0.65 (CI 0.54 – 0.79)	
P-value	0.0006	
Survival from diagnosis (!):		
Median	24.5 mo	19.8 mo
95% CI	22.8 – 26.3	17.6 – 22.1

Progression Free Survival - ITT



Progr.-free	TTFields/TMZ	TMZ
Median	6.7 mo 6.1 – 8.1	4.0mo 3.8 – 4.3
Hazard ratio	0.63 (CI 0.52 – 0.76)	
P-value	0.00005	
PFS from diagnosis:		
Median	11.2 mo 10.0 – 11.8	7.8mo 7.3 – 8.2

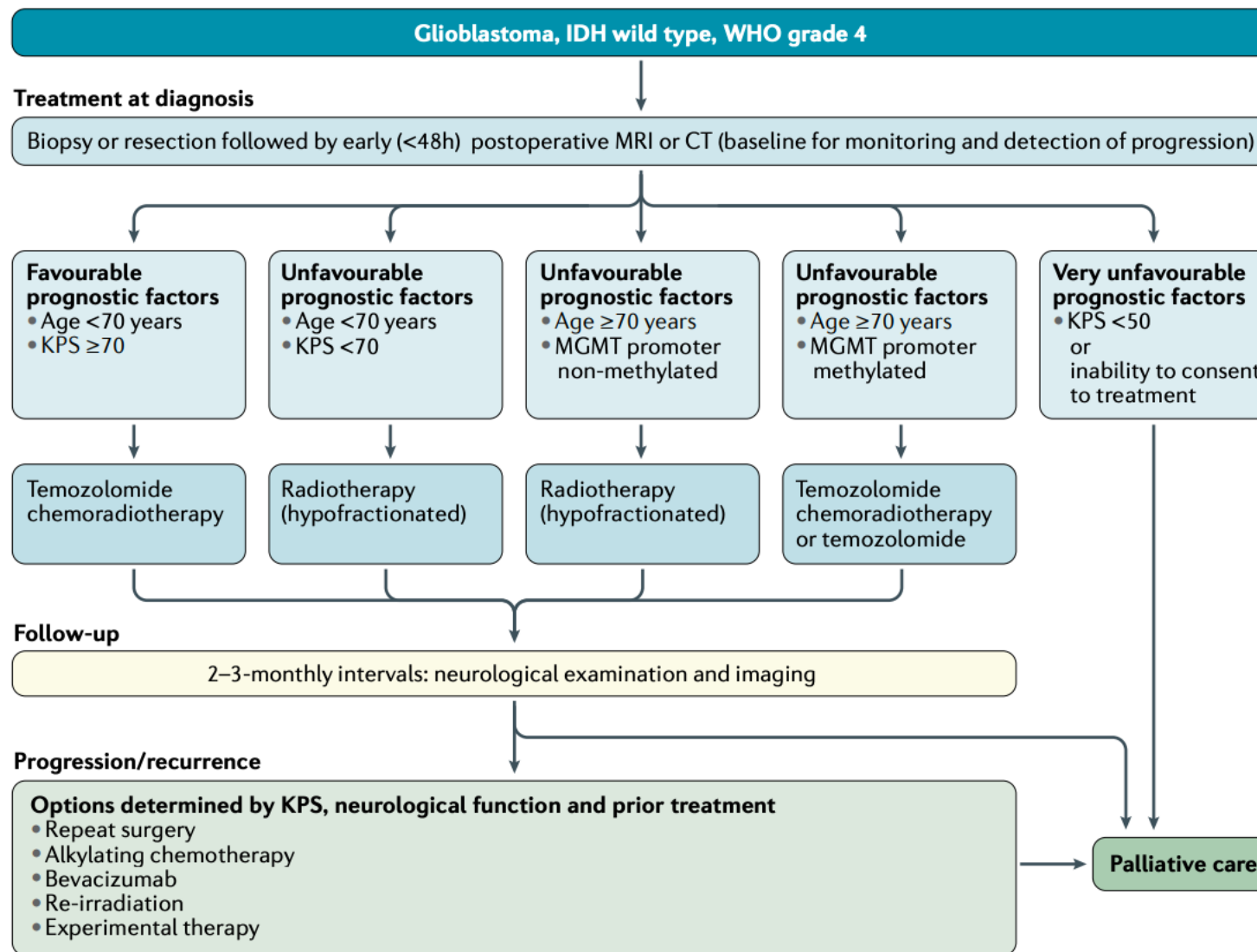


Fig. 3 | Clinical pathway for IDH-wild-type glioblastomas, WHO grade 4. KPS, Karnofsky performance status.

Michael Weller, Martin Van den Bent, Matthias Preusser et al **EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood.** Nat Rev Clin Oncol. 2021 Mar;18(3):170-186.



**Muchas gracias
por vuestra atención**