

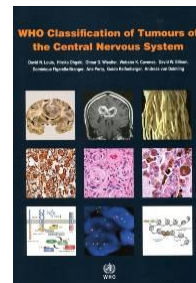
*Российский научно-исследовательский
нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова –
Филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
Им. В.А. Алмазова» МЗ*

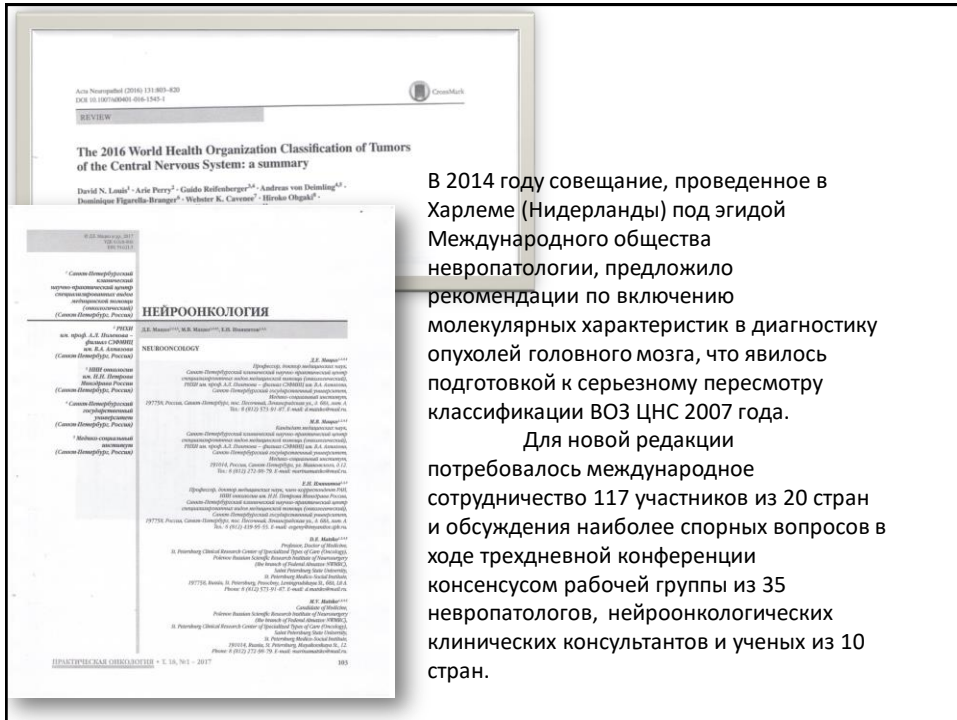


Новый взгляд на классификацию ЦНС (классификация ВОЗ 2016)

Забродская Юлия Михайловна

- ВОЗ классификация и градация опухолей центральной нервной системы
- Louis, D. N. **WHO classification and grading of tumours of the central nervous system** / D. N. Louis // WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. – Revised 4th Edition. – Lion: IARC, 2016. – P. 12-13.
- Классификация 2016 ЦНС, официально представляет обновленную 2007 4-е издание, а не формальное 5-е издание.
- «Важнейшим событием 2016 года в нейроонкологии, равно как и в нейрохирургии и нейроморфологии, явился выход новой «Классификации опухолей центральной нервной системы» ВОЗ с одновременной публикацией обоснования тех изменений, которые в ней появились.»
- David N. Louis et al. Acta Neuropathol (2016) 131:803–820





В 2014 году совещание, проведенное в Харлеме (Нидерланды) под эгидой Международного общества невропатологии, предложило рекомендации по включению молекулярных характеристик в диагностику опухолей головного мозга, что явилось подготовкой к серьезному пересмотру классификации ВОЗ ЦНС 2007 года.

Для новой редакции потребовалось международное сотрудничество 117 участников из 20 стран и обсуждения наиболее спорных вопросов в ходе трехдневной конференции консенсусом рабочей группы из 35 невропатологов, нейроонкологических клинических консультантов и ученых из 10 стран.

Комбинированная гистологическо-молекулярная классификация

- В течение почти столетия классификация мозговых опухолей была основана на понятиях гистогенеза, что основывалось на теоретическом положении о том, что опухоли могут быть отнесены согласно их микроскопическим общим признакам с предполагаемыми линиями клеток, в различных состояниях дифференцировки, из которых они происходят.
- Эти общие гистологические черты были охарактеризованы прежде всего на основе светомикроскопического исследования окрашенных гематоксилином и эозином срезов, иммуногистохимической экспрессии белков и электронномикроскопического изучения ультраструктурных особенностей.

Комбинированная гистологическо-молекулярная классификация

- ВОЗ классификации 2000 и 2007 годов рассматривали гистологические особенности вместе с быстро увеличивающимися знаниями о генетических изменениях, которые лежат в основе онкогенеза опухолей ЦНС.
- Многие из канонических генетических альтераций были идентифицированы ко времени издания классификации ВОЗ 2007 года, но генетический статус служил дополнительной информацией в рамках диагностических категорий, установленных на основе стандартных гистологических исследований.
- Классификация ВОЗ 2016 года включает на равных известные молекулярные параметры в классификацию опухолей ЦНС, что обуславливает внедрение комбинированной фенотипо-генотипической диагностики

Новые морфо-молекулярные нозологические единицы

- диффузные глиомы разной степени злокачественности с мутацией в гене **IDH** и без мутаций,
- диффузная глиома средней линии с мутацией **K27M H3** (H3F3A),
- эмбриональная опухоль с многослойными розетками и с повреждением гена **C19MC**,
- эпендимома с химерой **RELA** (RELA fusion-positive),

Новые гистологические типы

- диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль (S100, Olig2)
- анапластическая плеоморфная ксантоастроцитомы (GIII)
- эпителиодная глиобластома
- Гибридная опухоль периферического нерва
- «Педиатрические» астроцитомы и олигодендроглиомы (нет мутаций в *IDH1*, *IDH2*, *TP53*, и *ATRX*). *Возраст до 20 лет.*

В новой классификации перестали существовать:

- Подразделение по цитологической характеристике астроцитом (протоплазматическая и фибриллярная астроцитомы объединены в группу диффузных астроцитом) и клеточно-отростчатая (классическая) эпендимомы, которая стала просто эпендимомой.
- Эпендимобластома и эмбриональная опухоль с обильным нейропилем и истинными розетками и медуллоэпителиома, поглощены новой нозологической единицей эмбриональная опухоль с многослойными розетками и с повреждением гена *C19MC*
- Примитивная нейроэпителиальная опухоль (стала эмбриональной опухолью),
- Глиоматоз мозга (стал вариантом роста любого вида глиальной опухоли)

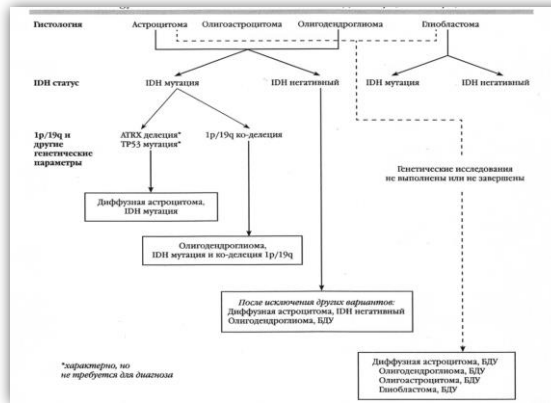
Градации опухоли по прогностическим факторам

- ВОЗ градация (шкала злокачественности опухоли) основана на гистологических особенностях и является одним из компонентов ряда критериев, влияющий на выбор методов лечения, используемых для предсказания реакции на терапию и исхода.
- Другие критерии включают клинические проявления (например, возраст пациента, уровень работоспособности, локализация опухоли),
- Радиологические, рентгенологические особенности (например, накопление контраста), расширение хирургической резекции, значение индекса пролиферации, а также наличие генетических альтераций.
- **Генетический профиль** становится всё более и более важным потому что некоторые генетические изменения (например, мутация IDH в диффузных глиомах), как было установлено, имеют важное прогностическое значение.
- *Для каждого опухолевого синдрома комбинация этих параметров **содействуют полноценной оценке прогноза.***

Гистологическая градация внутри опухолевых синдромов

- До настоящего времени ВОЗ классификации опухолей ЦНС назначили градацию как описано выше (то есть между опухолевыми синдромами).
- ВОЗ классификация 2016 года впервые приняла также принцип градации **внутри опухолевого синдрома**.
- Этот принцип применён к солитарной фиброзной опухоли (гемангиоперицитоме), эпендимоме с химерой RELN, ЗООПН.
- Градацией внутри опухолевых синдромов, может быть достоинством для будущего ВОЗ классификации мозговых опухолей.

Алгоритм постановки диагноза глиальных опухолей ЦНС в соответствии с классификацией ВОЗ (2016)



С учётом этого в ВОЗ классификацию 2016 было включено дополнительное диагностическое обозначение «NOS» – not otherwise specified, т. е. без особой спецификации (без других уточнений, как есть), без определения генетических альтераций

Частота встречаемости мутации в гене IDH в нейроэпителиальных опухолях

	Мутация IDH есть	Мутации IDH нет	Всего
Диффузная астроцитоза (GII)	7 (50%)	7(50%)	14
Гемистокитарная астроцитоза (GII)	1 (50%)	1 (50%)	2
Анапластическая астроцитоза (GIII)	7(54%)	6(46%)	13
Олигодендроглиома (GII)	7(78%)	2(22%)	9
Олигоастроцитоза (GII)	5(71%)	2(29%)	7
Анапластическая олигодендроглиома (GIII)	4(57%)	3(43%)	7
Анапластическая олигоастроцитоза (GIII)	7(100%)	0	7
Анапластическая ганглиogliома (GIII)	0	2(100%)	2
Первичная глиобластома/глиосаркома (GIV)	12(34%)	23(66%)	35

Эмбриональные опухоли

- **Медуллобластомы, генетически определённые:**
- Медуллобластома WNT-активированная.
- Медуллобластома SHH-активированная.
- Медуллобластома без активации WNT и SHH.

- **Медуллобластомы, гистологически определённые:**
- Медуллобластома классическая.
- Медуллобластома десмопластико-нодулярная.
- Медуллобластома с экстенсивной нодулярностью.
- Медуллобластома крупноклеточная-анapластическая.

- **Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, с альтерацией гена C19MC.**
- Медуллоэпителиома.
- Нейробластома ЦНС.
- Ганглионейробластома ЦНС.
- Эмбриональная опухоль ЦНС без спецификации (NOS).
- Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль

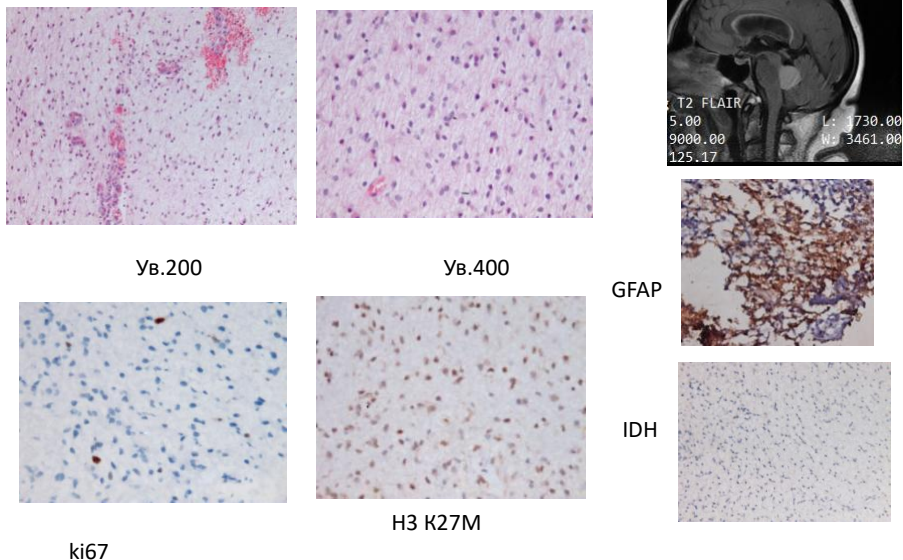
Подтипы медуллобластомы с характерными комбинациями генетических и гистологических параметров

Генетический профиль	Гистология	Прогноз
Медуллобластома, WNT-активированная	Классическая Крупноклеточная-анapластическая (очень редкая)	Опухоль низкого риска; классическая морфология обнаруживается почти во всех WNT-активированных опухолях Клинико-патологически нечётко сигнифицированная опухоль
Медуллобластома, SHH-активированная, TP53-мутантная	Классическая Крупноклеточная-анapластическая Десмопластико-нодулярная (очень редкая)	Опухоль необычно высокого риска Опухоль высокого риска, превалирующая у детей 7-17 лет Клинико-патологически нечётко сигнифицированная опухоль
Медуллобластома, WNT SHH-активированная, с TP53 природного типа	Классическая Крупноклеточная-анapластическая Десмопластико-нодулярная Экстенсивно нодулярная	Опухоль стандартного риска Клинико-патологически нечётко сигнифицированная опухоль Опухоль низкого риска у младенцев; распространена у грудных детей и взрослых Опухоль низкого риска у младенцев
Медуллобластома, не WNT и не SHH, группа 3	Классическая Крупноклеточная-анapластическая	Опухоль стандартного риска Опухоль высокого риска
Медуллобластома, не WNT и не SHH, группа 4	Классическая Крупноклеточная-анapластическая (редко)	Опухоль стандартного риска; классическая морфология, обнаруживается почти во всех опухолях группы 4 Клинико-патологически нечётко сигнифицированная опухоль

Прогноз

- 1. Диффузная астроцитома GII, анапластическая GIII – мутация в гене **IDH** (ИГХ, ПЦР) – позитивный прогноз;
- 2. Олигодендроглиома GII/GIII – мутация в гене **IDH**, коделеция 1p 19q (ИГХ, ПЦР) – позитивный прогноз;
- 3. Глиобластома (GIV) – мутация в гене **IDH** (ИГХ, ПЦР) – позитивный прогноз;
- 4. Диффузная глиома средней линии (GIV) – с **мутацией K27M в гене H3 (H3F3A)** (ИГХ) – негативный прогноз;
- 5. Эпендимома (GII/GIII) – с **химерой RELA** (RELAfusion-positive) (70% у детей) (L1CAM – ИГХ, ПЦР, FISH) – негативный прогноз;
- 6. Медуллобластома (GIV) – с активацией **сигнального каскада WNT** (ИГХ) – позитивный прогноз; с активацией **сигнального каскада SHH** (ПРЦ) – негативный прогноз;
- 7. Эмбриональная опухоль с многослойными розетками (GIV) – с повреждением гена **C19MC** (FISH) – негативный прогноз.

Диффузная срединная глиома с мутацией H3 K27M



Заключение

- 1. Основой классификации опухолей ЦНС остается гистогенетический принцип.
- 2. Введены генетические прогностические критерии для характеристик глиальных и эмбриональных опухолей с выделением их в самостоятельные формы.
- 3. Поддерживается прогностическая гистологическая шкала градации - степени злокачественности с расширением их применения в одном типе новообразований.