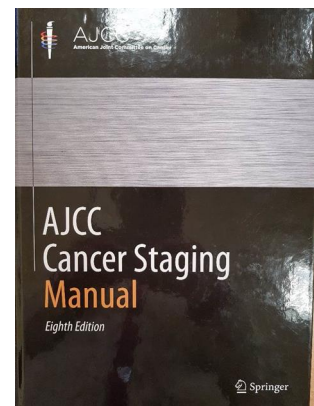


Стадирование опухолей центральной нервной системы по AJCC 8th

Кудайбергенова А.Г.
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова

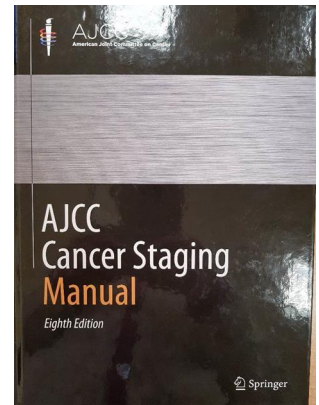
AJCC 8th: переход от популяционного подхода к персонализации.

- Стадирование опухолевого процесса играет важную роль в терапии, поскольку обеспечивает как пациента, так и врача необходимой информацией для определения терапии, прогноза, и оптимальной тактики ведения.



AJCC 8th: переход от популяционного подхода к персонализации.

- Необходимость наличия общей номенклатуры, которая является важнейшим источником в том числе и клинической классификации карцином была обоснована еще Лигой Наций в 1929 году, когда и была предпринята первая попытка стадирования, кодификации и градирования опухолей.
- В 1953 году эти попытки были продолжены Международным Союзом по градированию, стадированию и презентации результатов (ICPR), Международным конгрессом радиологов и Международным Союзом по контролю над раком, на основе которой позднее был преобразован в Международный противораковый комитет (UICC) работа которого позднее и привела в 1969 к появлению классификации TNM, которая постулировала необходимость описания анатомической протяженности опухоли во время постановки онкологического диагноза.
- 1977 была выпущена первая редакция AJCC, которая поставила американских врачей в особое положение лидеров.

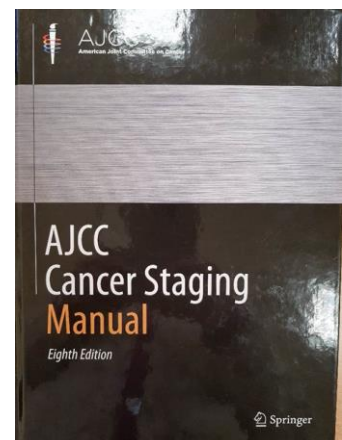


AJCC 8th: переход от популяционного подхода к персонализации.

С тех пор было опубликовано 7 изданий, каждое из которых дополнялось уточненными данными, отражающими текущий прогресс в диагностике или терапии, дополнялись новыми локализациями.

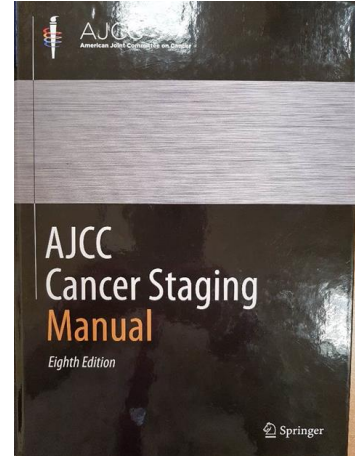
Настоящее 8 издание было значительной степени пересмотрено на основании фундаментальных изменений в современном понимании биологии опухолевого роста, которая определяет целью переход от популяционных подходов к персонализированному.

В AJCC 8th единственная локализация, в которой клиническое и патологическое стадирование являются тождественными – это рак молочной железы.



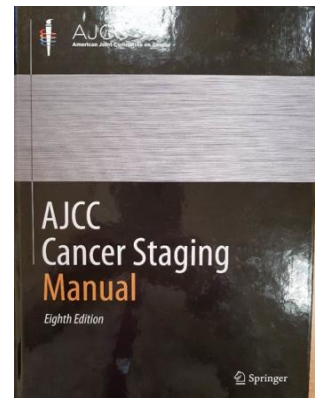
AJCC 8th: переход от популяционного подхода к персонализации.

- Попытки развития TNM -классификации и стадирования опухолей ЦНС не имели ни практического ни какого-либо другого смысла. Это происходило по нескольким причинам:
 1. размер опухоли значительно менее значим, чем опухолевые гистология и локализация, поэтому категория Т менее важна, чем биологические свойства и природа опухоли
 2. головной мозг и спинной мозг не имеют лимфатического оттока поэтому категория N не применяется, так как нет лимфатических узлов для идентификации или подсчета
 3. категория M не имеет отношения к большинству опухолей центральной нервной системы поскольку присущая опухолям центральной нервной системы биология связана только с локальным рецидивом и местным распространением



AJCC 8th: переход от популяционного подхода к персонализации.

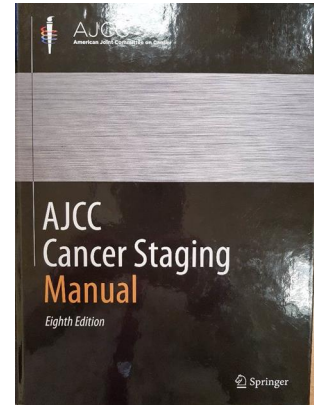
- AJCC 8th первая, где представлено стадирование и для опухолей ЦНС именно из-за появления персонализации, что может быть использовано в качестве предиктора исхода заболевания или прогноза в практике или при планировании клинических испытаний у пациентов с первичными опухолями центральной нервной системы.
- Панель экспертов ВОЗ продолжает настаивать на том, что формат TNM классификации не может применяться для опухолей ЦНС. Необходимо внедрить классификацию опухолей ЦНС пересмотра 2016 года и ее номенклатуру и топографическую кодировку ICD для локализации опухоли ЦНС.



AJCC 8th: переход от популяционного подхода к персонализации. Эпидемиология.

Общий ежегодный уровень заболеваемости с 2008 до 2012 года для всех первичных опухолей ЦНС и головного мозга составил 22,97 на 100000 населения.

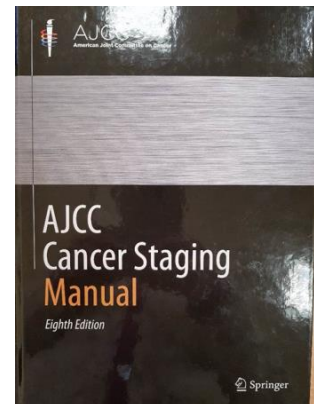
- Общий уровень заболеваемости составил 5,57 на 100000 населения для детей и подростков в возрасте от 0 до 19 лет и опухоли ЦНС являются самой частой злокачественной опухолью в этой возрастной группе; 28,57x100000 населения для взрослых старше 20 лет.
- Распределение по полу : 42,1% у мужчин, (150 271 случаев); 57,9 у женщин (206 565 случаев) немного более часто 55% злокачественные опухоли встречаются у мужчин 45% у женщин (51 967 случаев)



AJCC 8th: переход от популяционного подхода к персонализации. Эпидемиология.

Наиболее широкая категория глиом представляет приблизительно 27% всех опухолей ЦНС и 80% всех злокачественных опухолей ЦНС.

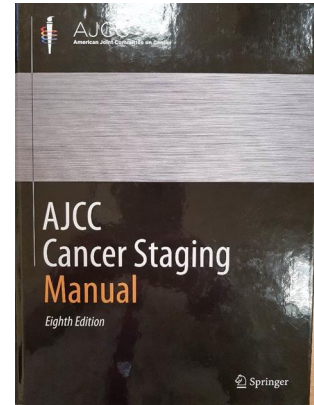
Наиболее часто встречаемая гистология среди всех опухолей ЦНС - это менингиома 36,4% за ней следует опухоли гипофиза 15,5% и глиобластома 15,1%



AJCC 8th: переход от популяционного подхода к персонализации. Интегрированный диагноз.

Одним из наиболее важных клинических и прогностических факторов опухоли ЦНС является классификация первичной опухоли, которая определяется гистологией, иммунофенотипом и молекулярным профилем.

Классификация опухолей ВОЗ ЦНС 2016 года разрушила традиционно используемые в классификации ВОЗ принципы, которые были основаны на чистых гистологических критериях диагностики и дала понятие «интегрированного диагноза», который инкорпорирует как гистологические, так и молекулярные параметры в заключительный диагноз.



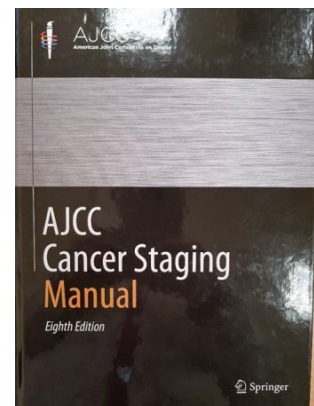
AJCC 8th: переход от популяционного подхода к персонализации. Что необходимо отражать в диагнозе?

Прогностические факторы:

Поскольку опухоли ЦНС не стадируются, нет прогностических факторов, необходимых для стадирования.

Дополнительные факторы, рекомендуемые для клинического ведения.

1. Гистология (grade, диагноз, наличие митозов и их количество, полиморфизм, некрозы, пролиферация эндотелия, олигодендроглиальный компонент, гемистоциты, индекс Ki67)
2. Возраст
3. Локализация опухоли
4. Функциональный статус по Карновскому
5. Симптомы при презентации опухоли
6. Первичная опухоль/рецидив
7. Протяженность резекции
8. Молекулярные аспекты (мутация IDH, делеция 1p/9q, статус MGMT)



AJCC 8th: переход от популяционного подхода к персонализации.

MGMT фактор благоприятного прогноза у пациентов после химиотерапии

- TP53
- ATRX
- H3 K27M

Мутация IDH1, 2 – фактор благоприятного прогноза

Коделеция 1p/19q – чувствительность к ХТ И ЛТ

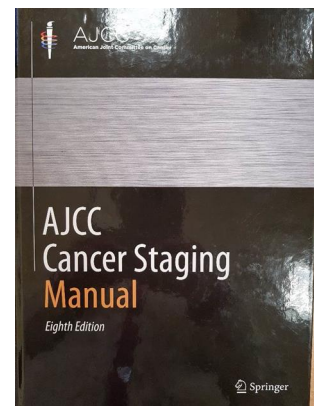
Ki 67 НИЗКАЯ ВОСПРОИЗВОДИМОСТЬ

AJCC 8th: переход от популяционного подхода к персонализации. Категория «неспецифизированный»

Примечательно, что большинство из этих генетических параметров могут быть оценены с помощью простых техник таких как иммуногистохимия и флуоресцентной гибридизации *in situ*.

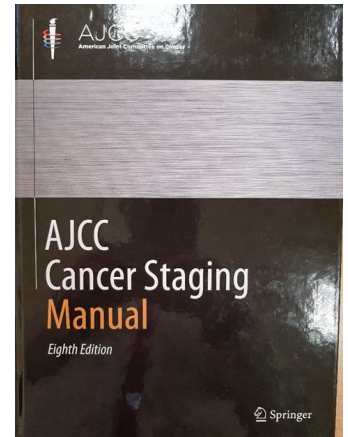
Центрах, где нет возможности проводить молекулярный анализ, результаты молекулярных тестов могут быть недоступны.

Как результат, диагностическое определение «неспецифизированный» было добавлено в классификацию 2016 года и в определенных позициях указывает на то, что имеется недостаточное количество информации для оценки более специфического диагноза. В этом контексте категория «неспецифизированной» включают опухоли, которые не были протестированы на генетические параметры а также те которые были протестированы, но не имели специфических диагностических генетических альтерации



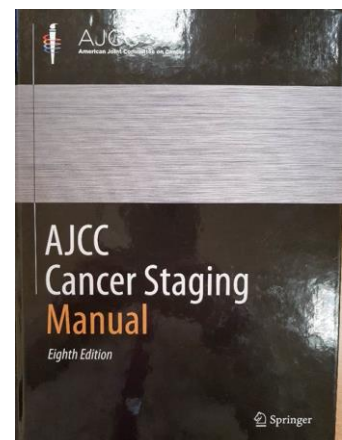
AJCC 8th: переход от популяционного подхода к персонализации.

- Grade I относится к четко отграниченным опухолям с низким пролиферативным потенциалом, которые вероятнее всего будут излечены после хирургической резекции
- Grade II опухоли обычно инфильтративные по природе, имеют относительно высокую вероятность рецидива, некоторые опухоли этой градации также имеют способность к злокачественной прогрессии.
- Grade III опухоли имеют гистологические признаки злокачественности и также имеют клиническое злокачественное течение заболевания
- Grade IV опухоли с четкими гистологическими признаками злокачественности и агрессивным клиническим течением заболевания, включающим способность к распространению внутри головного мозга и по кранио-спинальным пространствам



AJCC 8th: переход от популяционного подхода к персонализации.

- Эта система градирования основана на изучении естественной истории а не на ожидаемом клиническом течении при определенной терапии. Таким образом оценивая медуллобластомы как 4 степень градации имеется ввиду ожидаемо агрессивный курс в течение заболевания при отсутствии терапии, а не потенциально благоприятный прогноз ожидаемый при некоторых формах медуллобластомы в условиях современной лечебной тактики.
- почти все нозологической единицы в этой классификации имеют оценку степени злокачественности например все без исключения пилоцитарная астроцитомы градируются как 1 степень злокачественности все глиобластомы 4.
- Таким образом редуцируется гибкость классификационных опухолей WHO при оценке опухолей ЦНС, отсутствие привычной схемы градаций по сравнению с другими системами в других локализациях.
- необходимо подчеркнуть что естественная история этих нозологий определенная по комбинацией гистологических и молекулярно - генетических тестов не является окончательно установленной догмой и возможны дальнейшие изменения.





COLLEGE of AMERICAN
PATHOLOGISTS

Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Tumors of the Central Nervous System*

Version: CNS 4.0.0.0

Protocol Posting Date: August 2018

This protocol is NOT required for accreditation purposes

*This protocol applies to primary neoplasms of the brain and spinal cord

ICCCR INTERNATIONAL COLLABORATION ON CANCER REPORTING

OPEN CONSULTANT FOR CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS) AND HEAD & NECK DATASETS HAS COMMENCED

HOME ABOUT DATASETS NEWS MEMBERSHIP FUNDING CONTACT

NEWS

PUBLICATIONS

April 2018
Open consultation for the CNS and 9 Head & Neck datasets has commenced. Ten expert panels have overseen the development of these datasets, with a series champion appointed for the suite of Head and Neck datasets. The datasets are available for public comment until Friday 4th May 2018. After this time, each of the expert panels will review the comments and edit the datasets as required. The ICCR Dataset Steering Committee will finally approve the datasets for publication.

News RSS

Резюме основных изменений в классификации ВОЗ 2016 (пересмотр)

- Формулировка концепции структуризации диагноза опухоли ЦНС в эру молекулярного тестирования
- Реструктуризация диффузных глиом с внедрением в заключение важнейших генетических характеристик
- Реструктуризация медуллобластом с внедрением в заключение важнейших генетических характеристик
- Реструктуризация других эмбриональных опухолей с внедрением в заключение новых молекулярно-генетических сущностей и изъятие термина «примитивная нейроэктодермальная опухоль»

Резюме основных изменений в классификации ВОЗ 2016 (дополнения)

- Внедрение в классификацию генетических вариантов эпендимом
- Новый подход в дифференциальной диагностике двойников в педиатрической популяции, включая определение новых генетически различных диагностических сущностей.
- Дополнение вновь обнаруженных диагностических сущностей
 - IDH-дикий и IDH-мутированные глиомы
 - Диффузные глиомы средней линии, H3 K27M-mutant
 - Эмбриональная опухоль с многослойными розетками, C19MC-поврежденная
 - Эпендимома, химера-RELA позитивная
 - Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль
 - Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома
 - Эптелиоидная глиобластома
 - Глиобластома с паттерном примитивного нейронального компонента
 - Многоузловой и вакуолизированный паттерн ганглиозно-клеточной опухоли

Резюме основных изменений в классификации ВОЗ 2016 (исключения)

- Исключено понятие глиоматоза мозга
- Исключены варианты астроцитом: протоплазматическая и фибриллярная
- Исключен вариант клеточной эпендимомы
- Терминология «примитивной нейроэктодермальной опухоли»

Резюме основных изменений в классификации ВОЗ 2016 (хитрости - tweaks)

- Включение критерия инвазии в ткань мозга как признака атипичной менингиомы
- Реструктурирование и признание солитарной фиброзной опухоли и гемангиоперицитомы как единой нозологической сущности, адаптация систем градирования для адаптации внесенных изменений.
- Расширение и прояснение новых диагностических сущностей, включенных в раздел опухолей из оболочек периферических нервов с добавлением гибридной опухоли из оболочек периферических нервов и разделение меланотической шванномы от других видов шванном
- Расширение спектра опухолей, включенных в гематопоэтические/лимфоидные опухоли ЦНС (лимфомы и гистиоцитарные опухоли).

Уточнения: инвазия в головной мозг менингиомы. Радиологи и нейрохирурги видят это лучше патологов.

- Нет изменений в 15 подтипах
- Не требуется молекулярное тестирования для подтверждения диагноза, определения подтипа или степени злокачественности
- Инвазия в мозг формально одобрена ВОЗ как критерий 2 степени злокачественности

Meningiomas	
Meningioma	9530/0
Meningothelial meningioma	9531/0
Fibrous meningioma	9532/0
Transitional meningioma	9537/0
Psammomatous meningioma	9533/0
Angiomatous meningioma	9534/0
Microcystic meningioma	9530/0
Secretory meningioma	9530/0
Lymphoplasmacyte-rich meningioma	9530/0
Metaplastic meningioma	9530/0
Chordoid meningioma	9538/1
Clear cell meningioma	9538/1
Atypical meningioma	9539/1
Papillary meningioma	9538/3
Rhabdoid meningioma	9538/3
Anaplastic (malignant) meningioma	9530/3

TUMOURS OF THE MENINGES

Tumours of meningeothelial cells

Meningioma	9530/0
Meningothelial	9531/0
Fibrous (fibroblastic)	9532/0
Transitional (mixed)	9537/0
Psammomatous	9533/0
Angiomatous	9534/0
Microcystic	9530/0
Secretory	9530/0
Lymphoplasmacyte-rich	9530/0
Metaplastic	9530/0
Chordoid	9538/1
Clear cell	9538/1
Atypical	9539/1
Papillary	9538/3
Rhabdoid	9538/3
Anaplastic (malignant)	9530/3

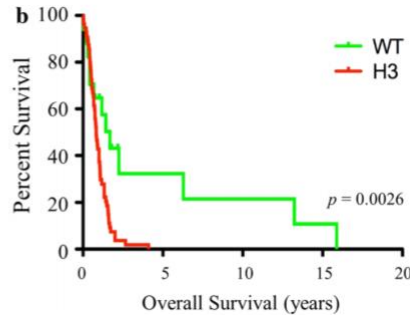
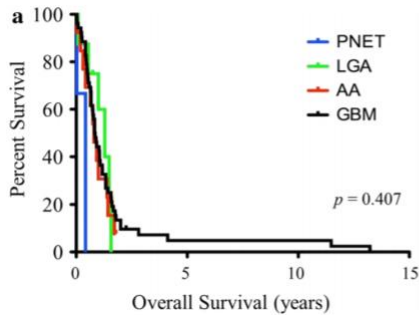
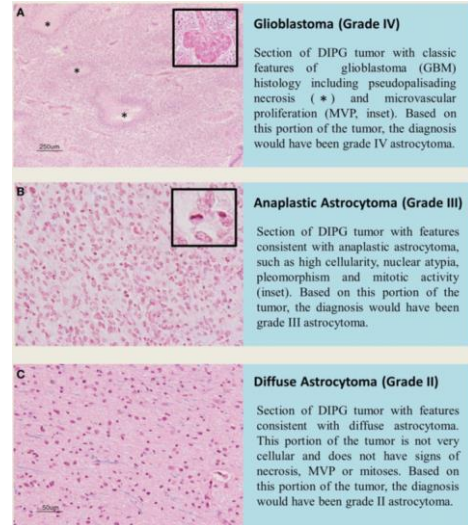
Новые глиомные сущности, паттерны

диффузная глиома средней линии НЗ К27М мутированная (таламус и мост мозга, дети и молодые взрослые)

Pathology, molecular genetics, and epigenetics of diffuse intrinsic pontine glioma

Pawel Buczkowicz^{1,2*} and Cynthia Hawkins^{1,2,3*}

¹ Division of Pathology, The Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada, ² The Arthur and Sonia Labatt Brain Tumour Research Centre, The Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada, ³ Department of Laboratory Medicine and Pathology, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada



Тестировать все глиомы средней линии IDH-wild type пациентов моложе 40 лет на НЗК27М (локализации: спинной мозг, ствол головного мозга, таламуса, пинеальной области)

Acta Neuropathol (2014) 128:573–581
DOI 10.1007/s00401-014-1319-6

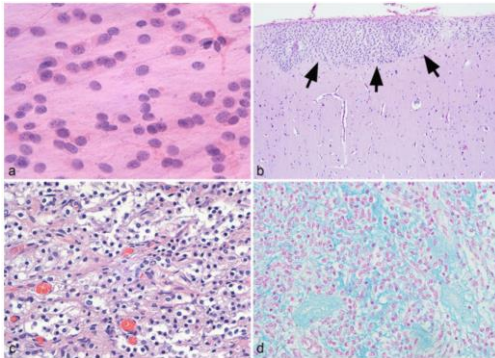
ORIGINAL PAPER

Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications

Pawel Buczkowicz · Ute Bartels · Eric Bouffet · Oren Becher · Cynthia Hawkins

Диффузная лептоменингеально-нейрональная опухоль

- Преобладают дети, реже – подростки и молодые взрослые
- Выраженный лептоменингеальный рост, часто по базальной поверхности и спинномозговому каналу, интрапаренхимальный компонент может отсутствовать.



Acta Neuropathol
DOI 10.1007/s00401-012-1037-x

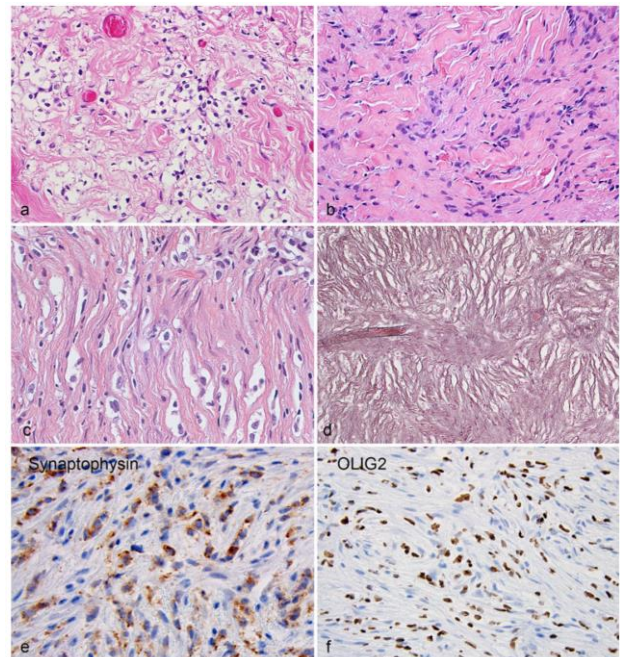
ORIGINAL PAPER

Disseminated oligodendroglial-like leptomeningeal tumor of childhood: a distinctive clinicopathologic entity

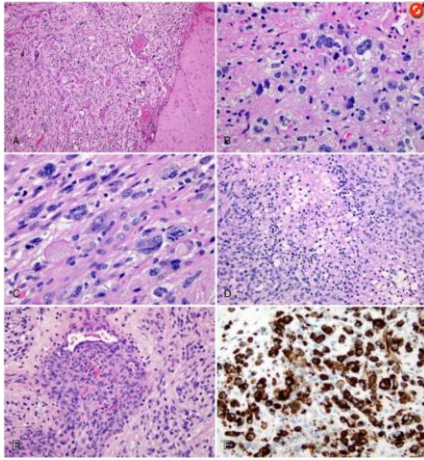
Fausto J. Rodriguez · Arie Perry · Marc K. Rosenblum · Sherry Krawitz · Kenneth J. Cohen · Doris Lin · Stacy Mosier · Ming-Tseh Lin · Charles G. Eberhart · Peter C. Burger

Диффузная лептоменингеально-нейрональная опухоль

- Диффузная пролиферация олигодендроглио-подобных клеток
- Десмоплазия, частые миксоидные изменения
- В основном низкой степени злокачественности
- IDH-wild-type
- потеря 1p (53%) 19q (20%)
- BRAF fusion 75%



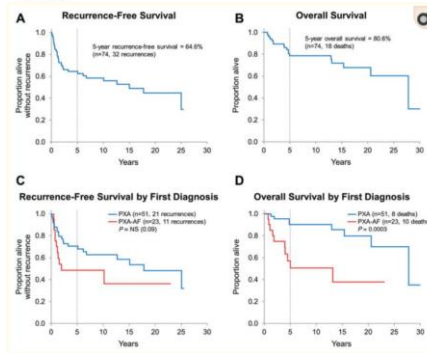
Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома (GIII)



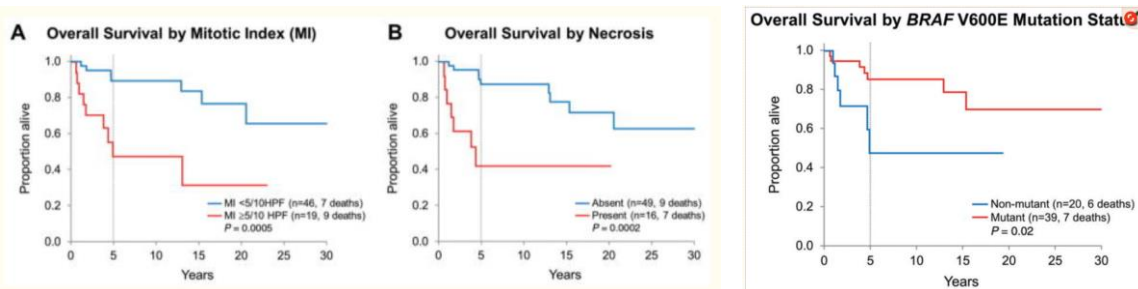
Brain Pathol. 2015 September ; 25(5): 575–586. doi:10.1111/bpa.12217.

Pleomorphic Xanthoastrocytoma: Natural History and Long-Term Follow-Up

Cristiane M. Ida¹, Fausto J. Rodriguez², Peter C. Burger², Alissa A. Caron¹, Sarah M. Jenkins³, Grant M. Spears³, Dawn L. Aranguren⁴, Daniel H. Lachance⁴, and Caterina Giannini¹

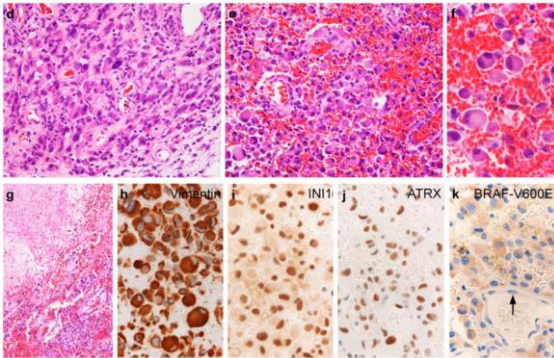


Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома (GIII)



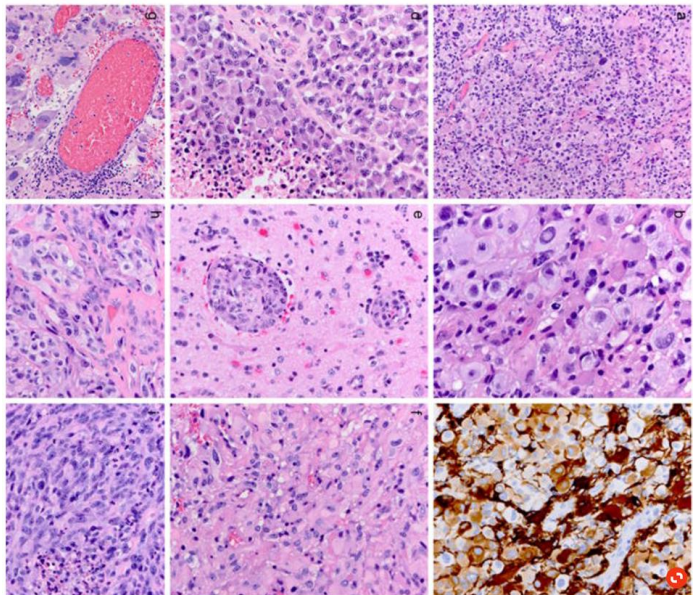
Эпителиоидная глиобластома

- У детей и молодых взрослых
- Очень агрессивный вариант
- IDH wild type
- 50% имеют мутацию BRAF
- WHO 2016 различает
 - Эпителиоидную глиобластома
 - Гигантоклеточную глиобластома
 - глиосаркому

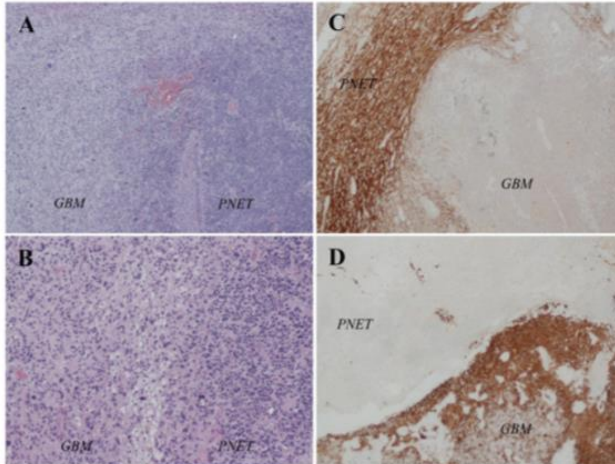


Эпителиоидная глиобластома

Клетки с четкой клеточной мембраной, ядра очень полиморфные, много муцина в цитоплазме, диф диагноз с плеоморфной ксантоастроцитомой



Глиобластома с примитивным нейрональным компонентом



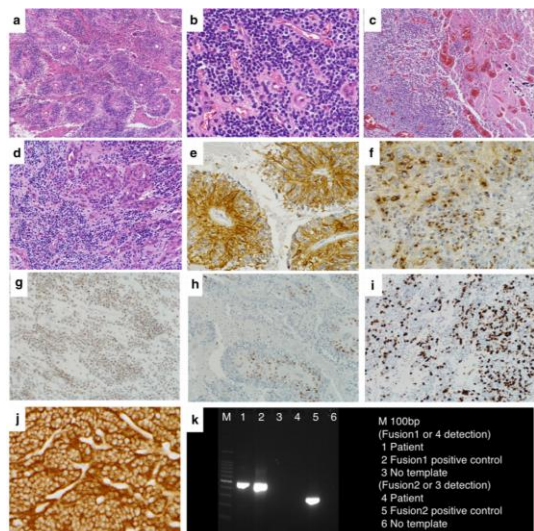
Клинически обоснованный
паттерн, так как имеет быстро
распространение по ликворной
системе, в отличие от обычных
глиобластом

Эпендимомма с химерой RELA

- 70% супра-тенториальных эпендимом у детей
- Не встречается в задней черепной ямке или спинально
- Диагностируется с помощью FISH реакции
- Комбинация иммуногистохимических маркеров L1CAM и p65/RELA чувствительна, но менее специфична (76% и 92%)
- WHO G II или III

Role of Immunohistochemistry in the Identification of Supratentorial *C11ORF95-RELA* Fused Ependymoma in Routine Neuropathology

Gessi, Marco, MD, PhD¹; Giagnacovo, Marzia, PhD¹; Modena, Piergiorgio, PhD¹; Elefante, Grazia, MD²; Gianni, Francesca, MD³; Buttarelli, Francesca R., PhD⁴; Arcella, Antonietta, PhD¹; Donofrio, Vittoria, MD⁵; Diomedei Camassei, Francesca, MD, PhD⁶; Nozza, Paolo, MD⁷; Morra, Isabella, MD¹; Massimino, Maura, MD¹; Pollo, Bianca, MD¹; Giangaspero, Felice, MD¹; Antonelli, Manila, MD, PhD¹



Мультинодулярный и вакуолизированный паттерн ганглиозноклеточной опухоли

Bodi et al. *Acta Neuropathologica Communications* 2014, 2:7
<http://www.actaneurocomms.org/content/2/1/7>



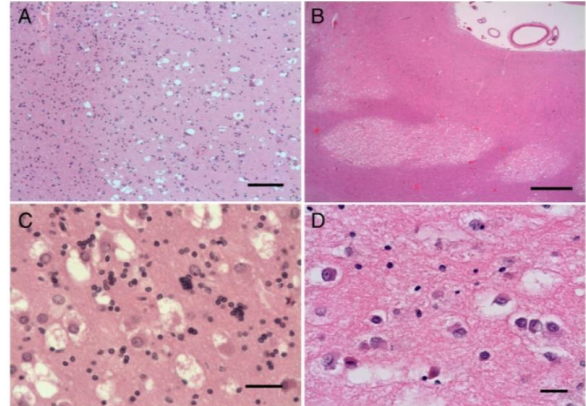
CASE REPORT

Open Access

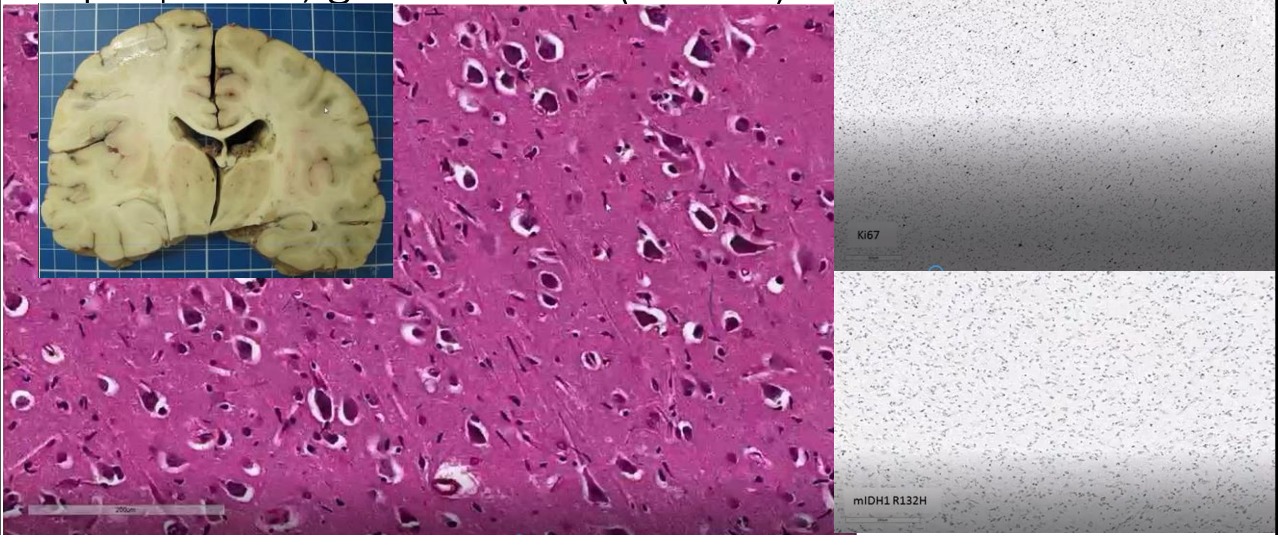
Two cases of multinodular and vacuolating neuronal tumour

Istvan Bodi^{1,5*}, Olimpia Curran¹, Richard Selway², Robert Elwes³, Juan Burrone⁴, Ross Laxton¹, Safa Al-Sarraj^{1,5} and Mirnalini Honavar^{1,6}

Очень четко очерченный узел в белом веществе, расположен субкортикально, из-за низкой миелинизации он выглядит макроскопически серым, если посмотреть более пристально на эти узлы, фондовый нейропил ввыглядит очень вакуолизированным, представлен двумя типами клеток: доминирующий тип – нейрональные клетки, цитоплазма этих клеток вакуолизирована, таким образом, характерен феномен двойной вакуолизации как нейропила, так и цитоплазмы нейрональной клетки. И второй тип клеток – это клетки типа олигодендроглицитов, часто лежат в скоплениях. Это IDH-wild type опухоль, BRAF - негативная



Глиоматоз мозга – диагноз элиминирован из текущей классификации. Диагноз Анапластическая астроцитома, grade III. IDH (R132H) wild type



Медуллобластомы. Гистологические паттерны.

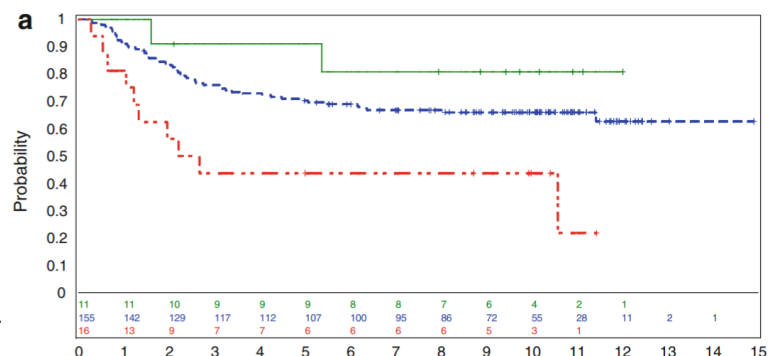
1. Классический

2. Нодулярный\десмопластический. ВОЗ подчеркивает необходимость окрашивания на ретикулин и разделения этих паттернов в контексте, поскольку нодулярный рост сам по себе является признаком другого гистологического паттерна. Нодулярный рост без десмоплазии не является признаком этого паттерна, необходимо наличие обоих признаков: нодулярности и десмоплазии. Поэтому окрашивание на ретикулин необходимо для демонстрации десмопластической реакции вокруг узлов.

3. С нодулярным ростом и выраженной нейрональной дифференцировкой. По сравнению с предыдущим вариантом здесь узлы крупнее, нейропиле более выражен, а ретикулиновые волокна тоньше

4. Крупноклеточная анапластическая медуллобластома, крупные анапластические клетки как правило со-существуют в обычной медуллобластоме, для диагностики этой сущности необходимо доминирующее большинство таких клеток в опухоли.

Медуллобластомы. Гистологические паттерны – клиническое значение



Acta Neuropathol (2011) 121:381–396
DOI 10.1007/s00401-011-0800-8

ORIGINAL PAPER

Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups

David W. Ellison · James Dalton · Mehmet Kocak · Sarah Leigh Nicholson · Charles Fraga · Geoff Neale · Anna M. Kenney · Dan J. Brat · Arie Perry · William H. Yong · Roger E. Taylor · Simon Bailey · Steven C. Clifford · Richard J. Gilbertson

Молекулярные подтипы медуллобластом

Molecular Subgroups of Medulloblastoma ²				
CONSENSUS	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Cho (2010)	C6	C3	C1/C5	C2/C4
Northcott (2010)	WNT	SHH	Group C	Group D
Kool (2008)	A	B	E	C/D
Thompson (2006)	B	C', D	E, A	A, C
DEMOGRAPHICS				
Age Group:				
Gender: ♀ ♂	♂ ♂ : ♀ ♀	♂ ♂ : ♀ ♀	♂ ♂ : ♀	♂ ♂ : ♀
CLINICAL FEATURES				
Histology	classic, rarely LCA	desmoplastic/nodular, classic, LCA	classic, LCA	classic, LCA
Metastasis	rarely M+	uncommonly M+	very frequently M+	frequently M+
Prognosis	very good	infants good, others intermediate	poor	intermediate
GENETICS				
GENE EXPRESSION				
	WNT signaling MYC +	SHH signaling MYCN +	Photoreceptor/GABAergic MYC +++	Neuronal/Glutamatergic minimal MYC / MYCN

Acta Neuropathol (2012) 123:465–472
DOI 10.1007/s00401-011-0922-z

CONSENSUS PAPER

Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus

Michael D. Taylor · Paul A. Northcott · Andrey Korshunov · Marc Remke · Yoon-Jae Cho · Steven C. Clifford · Charles G. Eberhart · D. Williams Parsons · Stefan Rutkowski · Amar Gajjar · David W. Ellison · Peter Lichter · Richard J. Gilbertson · Scott L. Pomeroy · Marcel Kool · Stefan M. Pfister

Характерные типы визуализации для каждого молекулярного подтипа медуллобластом

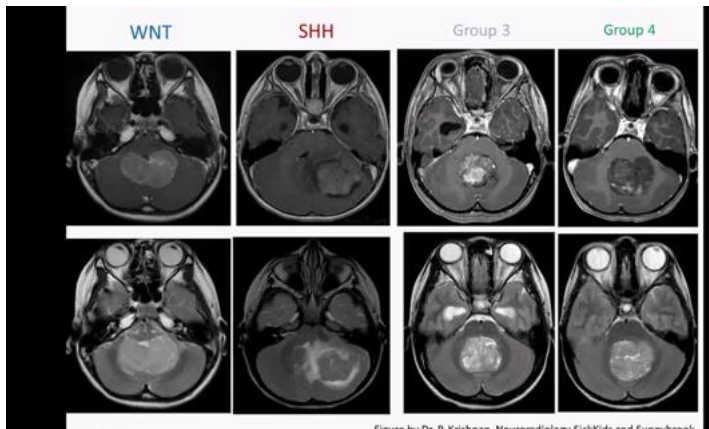
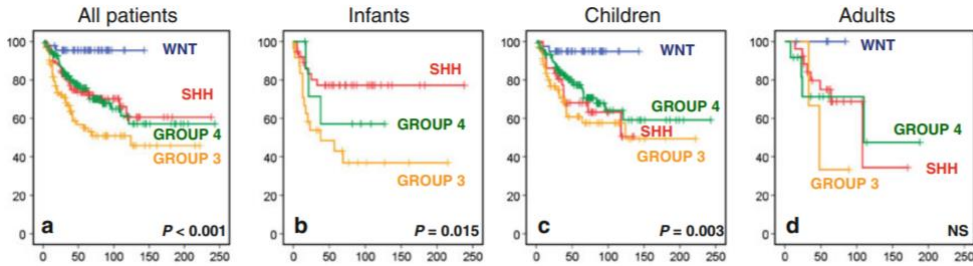


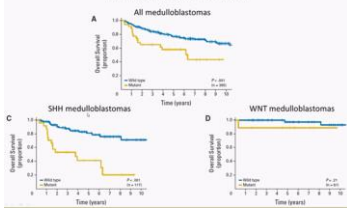
Figure by Dr. P. Krishnan, Neuroradiology SickKids and Sunnysbrook

- Округлый, выраженный край с распространением в заднюю черепную ямку и на ножки мозга
- Более латерально локализованная опухоль, в гемисфере мозжечка,
- 3 и 4 подгруппы – центральная локализация, 4 группа плохо накапливает контраст

Молекулярные подтипы – клиническое значение, n=545



TP53 status also predicts outcome in medulloblastoma



Acta Neuropathol (2012) 122:473–484
DOI 10.1007/s00401-012-0958-8

ORIGINAL PAPER

Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas

Marcel Kool · Andrey Korshunov · Marc Remke · David T. W. Jones · Maria Schlanstein · Paul A. Northcott · Yoon-Jae Cho · Jan Koster · Antoinette Schouten-van Meeteren · Dennis van Vuurden · Steven C. Clifford · Torsten Pietsch · Andre O. von Bueren · Stefan Rutkowski · Martin McCabe · V. Peter Collins · Magnus L. Backlund · Christine Haberler · Franck Bourdeaut · Olivier Delattre · Francois Duc · David W. Ellison · Richard J. Gilbertson · Scott L. Pomeroy · Michael D. Taylor · Peter Lichter · Stefan M. Pfister

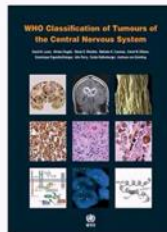
Интегрированный гистологический и морфологический диагноз. ВОЗ 2016

Medulloblastoma combined histologic and molecular classification in WHO 2016

Table 8.01 Medulloblastoma subtypes characterized by genetic and histologic features

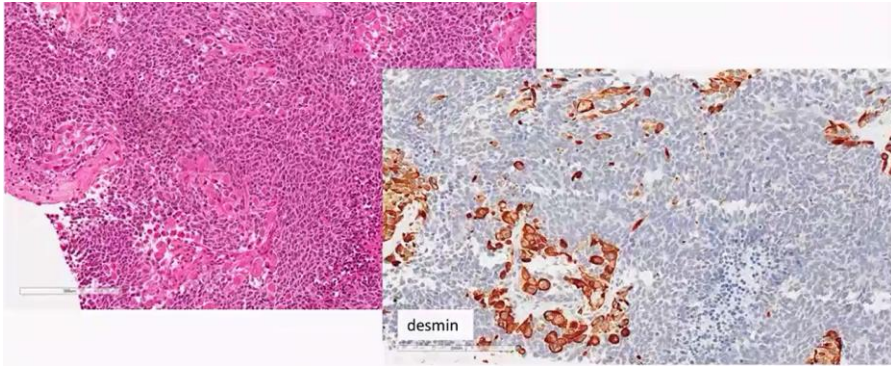
Genetic profile	Histology	Prognosis
Medulloblastoma, WNT-activated	Classic	Low-risk tumour; classic morphology found in almost all WNT-activated tumours
	Large cell / anaplastic (very rare)	Tumour of uncertain clinicopathological significance
Medulloblastoma, SHH-activated, TP53-mutant	Classic	Uncommon high-risk tumour
	Large cell / anaplastic	High-risk tumour; prevalent in children aged 7–17 years
	Desmoplastic / nodular (very rare)	Tumour of uncertain clinicopathological significance
Medulloblastoma, SHH-activated, TP53-wildtype	Classic	Standard-risk tumour
	Large cell / anaplastic	Tumour of uncertain clinicopathological significance
	Desmoplastic / nodular	Low-risk tumour in infants; prevalent in infants and adults
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH, group 3	Classic	Standard-risk tumour
	Large cell / anaplastic	High-risk tumour
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH, group 4	Classic	Standard-risk tumour; classic morphology found in almost all group 4 tumours
	Large cell / anaplastic (rare)	Tumour of uncertain clinicopathological significance

Reprinted from [27], with permission from the WHO



1. классическая и крупноклеточная/анапластическая морфология может встречаться в любом генетическом профиле.
2. почти всегда WNT активированный тип встречается классической морфологии и это опухоли с благоприятным прогнозом при стандартной терапии. И существует несколько протоколов клинических испытаний, когда де-эскалация терапии не влияла на прогноз заболевания по сравнению со стандартными протоколами терапии.
3. десмопластическая/нодулярная морфология встречается в SHH-активированной подгруппе, но эта подгруппа очень неоднородна. Например, если медуллобластома SHH-активирована с мутацией TP53 с крупноклеточной/анапластической морфологией – это очень агрессивная опухоль. В другой стороны, SHH-активированная опухоль с TP53 дикого типа с нодулярной/десмопластической морфологией – это группа с очень благоприятным прогнозом.

Существует две дополнительные подгруппы в категории классической /крупноклеточной анапластической медуллобластомы



Медуллобластома с миогенной дифференцировкой по классификации стала медулломиобластомой

- Медуллобластома с меланотической дифференцировкой

Рекомендации по медуллобластоме

WHO 2016

- Консенсусные критерии для использования двух разных техник для определения различных молекулярных подгрупп:
- ИГХ с бета-катенином – идентификация WNT активированного пути, филамином – SHH путь, p53 и доп.окраской на ретикулиновые волокна
- Наностринг

Классификация эмбриональных опухолей

Embryonal Tumors

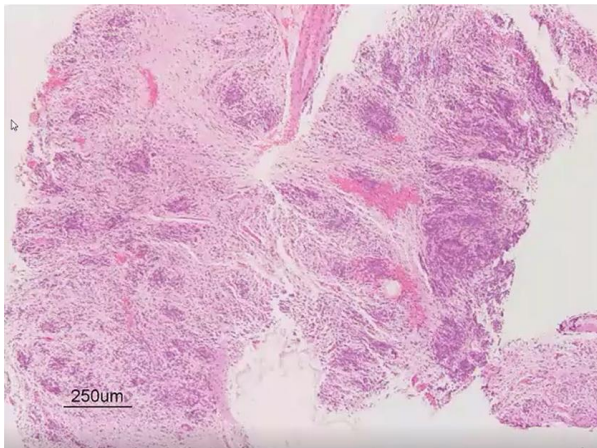
Medulloblastoma, not otherwise characterized (WHO grade IV)
 Desmoplastic/nodular medulloblastoma (WHO grade IV)
 Medulloblastoma with extensive nodularity (WHO grade IV)
 Anaplastic medulloblastoma (WHO grade IV)
 Large cell medulloblastoma (WHO grade IV)
 Central nervous system (CNS) primitive neuroectodermal tumor (PNET) (WHO grade IV)
 Medulloepithelioma (WHO grade IV)
 Neuroblastoma (WHO grade IV)
 Ganglioneuroblastoma (WHO grade IV)
 Ependymoblastoma (WHO grade IV)
 Atypical teratoid/rhabdoid tumor (WHO grade IV)

Removal of the term PNET!

- Subtypes of embryonal tumours (all WHO grade IV):
 - Medulloblastoma
 - Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC altered
 - Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS
 - Medulloepithelioma
 - CNS neuroblastoma
 - CNS ganglioneuroblastoma
 - CNS embryonal tumour, NOS
 - Atypical teratoid/rhabdoid tumour
 - CNS embryonal tumour with rhabdoid features

protocol-education-session-brain-tc

Embryonal tumour with multilayered rosettes (ETMR), C19MC altered



- Этот диагноз необходимо подтвердить с помощью молекулярных методов – амплификация и фузия C19БС в локусе 19q.
- В основном встречается у маленьких детей младше 4 лет, в основном поражаются полушария мозга, но могут встречаться и в мозжечке и стволе мозга
- Агрессивная опухоль, средняя выживаемость 12 месяцев
- Гистологически эмбриональная опухоль с многослойными розетками имеет малоклеточные участки, с нейропилем и кластеры эмбриональных клеток с многослойными розетками

Эмбриональная опухоль с обильным нейропилем и истинными розетками.

Acta Neuropathol (2014) 128:279–289
DOI 10.1007/s00401-013-1228-0

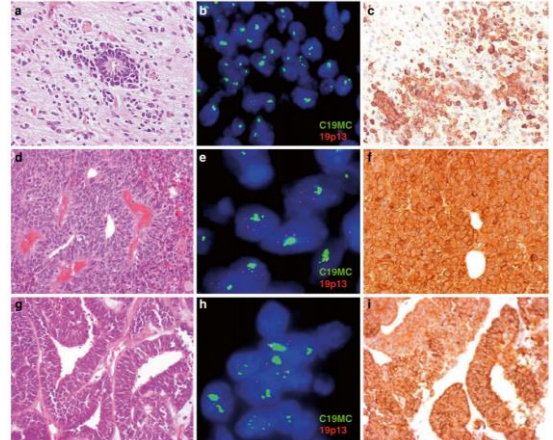
ORIGINAL PAPER

Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR), ependymoblastoma, and medulloepithelioma share molecular similarity and comprise a single clinicopathological entity

Andrey Korshunov · Dominik Sturm · Marina Ryzhova · Volker Hovestadt · Marco Gessi · David T. W. Jones · Marc Remke · Paul Northcott · Arie Perry · Daniel Picard · Marc Rosenblum · Manila Antonelli · Eleonora Aronica · Ulrich Schüller · Martin Hasselblatt · Adelheid Woehrer · Olga Zheudkova · Ella Kumirova · Stephanie Puget · Michael D. Taylor · Felice Giangaspero · V. Peter Collins · Andreas von Deimling · Peter Lichter · Annie Huang · Torsten Pietsch · Stefan M. Pfister · Marcel Kool

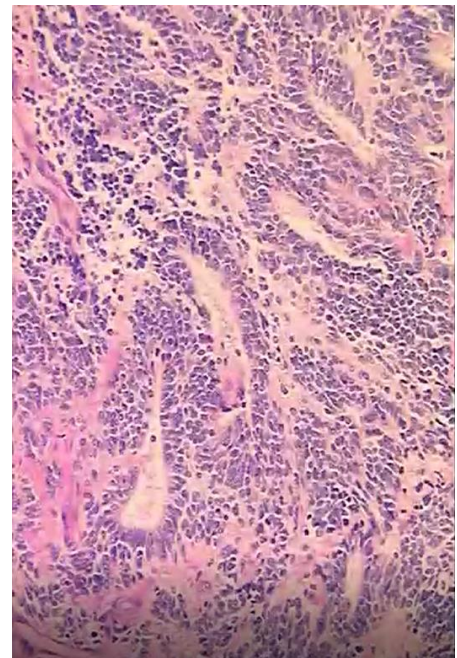
эпендимобластома

медуллоэпителиома



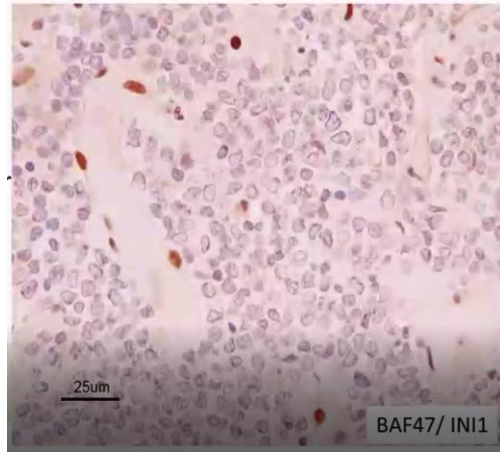
медуллоэпителиома

- Медуллоэпителиома с амплификацией C19MC = ETMR с амплификацией C19MC
 - Медуллоэпителиома без амплификации C19MC = медуллоэпителиома
- Эпендимобластома или ETMR
- без амплификации C19MC = ETMR



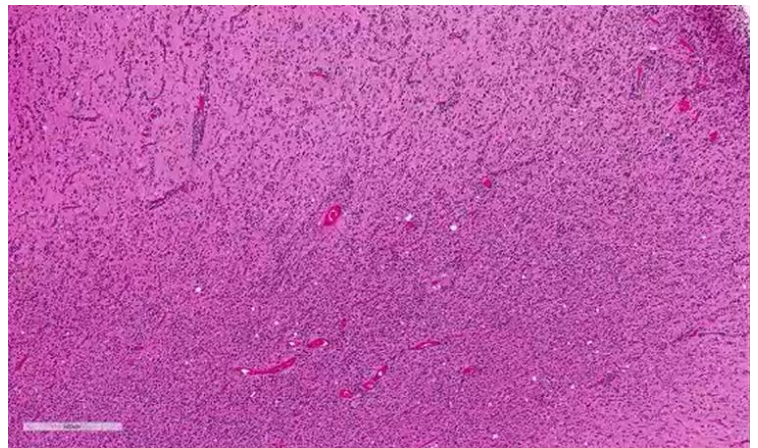
Атипичическая тератоидно-рабдоидная опухоль

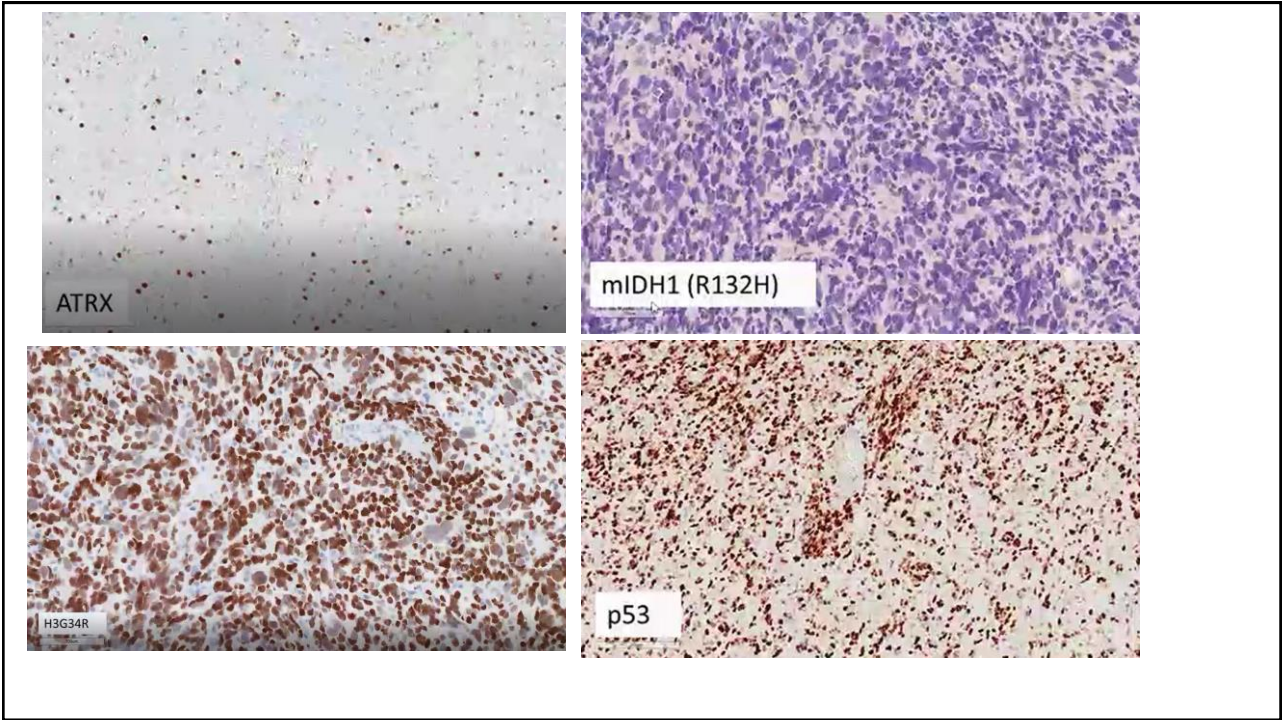
- В основном встречается у маленьких детей, в полушариях мозга
- Широкий спектр гистологических изменений и иммунрфенотипа (наиболее часто присутствуют рабдоидные клетки)
- молекулярно-генетически определяется делеция или мутация SMARCB1 (INI1) или реже – SMARCB4 (BRG1) – иммуногистохимически не определяется INI1 или BRG1
- Если не удастся определить эти маркеры – диагноз: эмбриональная опухоль и рабдоидными чертами.



ПНЭТ без амплификации C19MC. Практические рекомендации

- Необходимо исключить
- Мутацию INI1/SMARCB1
- Глиомы
 - RELA + эпедимомы
 - Глибластомы с компонентом примитивной нейроэктодермальной опухоли
 - Глиомы с мутацией H3G34R, H3K27M





Testing Performed on Block Number(s): _____

Biomarker Studies (Note D)
 Note: Pending biomarker studies may be listed in the Comments section of this report.

ATRX
ATRX mutation
 Absent
 Present (specify): _____
 Cannot be determined (explain): _____
ATRX expression (immunohistochemistry)
 Intact nuclear expression
 Loss of nuclear expression
 Cannot be determined (explain): _____

BRAF alterations
BRAF mutation
 Absent
 BRAF V600E (c.1799T>A) mutation present
 Other BRAF mutation present (specify): _____
 Cannot be determined (explain): _____
K14A:BRAF rearrangement/duplication
 Absent
 Present
 Cannot be determined (explain): _____
BRAF V600E expression (immunohistochemistry)
 Negative
 Positive
 Cannot be determined (explain): _____

Beta-Catenin expression / CTNNB1 mutation
Beta-catenin expression (immunohistochemistry)
 Absence of nuclear expression
 Positive nuclear expression
 Cannot be determined (explain): _____
CTNNB1 mutation
 Absent
 Present

_____ Cannot be determined (explain): _____

C19MC alteration
 Absent
 Absent with low level gain
 Present
 Cannot be determined (explain): _____

Chromosomal arm 1p/19q codeletion
 No deletion
 1p/19q codeletion
 1p only deleted
 19q only deleted
 Polysomy (specify): _____
 Monosomy (specify): _____
 Relative deletion (specify): _____
 Cannot be determined (explain): _____

Chromosomal 7 gain*
 *typically identified by EGFR locus, often combined with chromosome 10 loss
 Absent
 Present
 Cannot be determined (explain): _____

Chromosome 10q23 (PTEN locus) deletion and PTEN mutation
Chromosome 10q23 (PTEN locus) deletion
 No deletion
 Deletion identified
 Polysomy (specify): _____
 Monosomy (specify): _____
 Cannot be determined (explain): _____

PTEN mutation
 Absent
 Present (specify): _____
 Cannot be determined (explain): _____

EGFR amplification and EGFRvIII mutation
EGFR amplification
 Absent
 Absent with low level gain
 Present
 Cannot be determined (explain): _____
EGFRvIII mutation
 Absent
 Present
 Cannot be determined (explain): _____

FGFR1 mutation
 Absent
 Present (specify): _____
 Cannot be determined (explain): _____

GAB1 expression (immunohistochemistry)
 Negative
 Positive
 Cannot be determined (explain): _____

Histone H3 mutation and K27me3
H3 gene family mutation
 Negative
 Positive
 Cannot be determined (explain): _____
Histone H3 K27M expression (immunohistochemistry)
 Negative
 Positive
 Cannot be determined (explain): _____
H3 K27me3 expression (immunohistochemistry)
 Intact nuclear expression
 Loss of nuclear expression
 Cannot be determined (explain): _____

IDH1/IDH2 mutation
IDH1/IDH2 mutation
 Absent
 Present (specify): _____
 Cannot be determined (explain): _____
IDH1 R132H expression (immunohistochemistry)
 Negative
 Positive
 Cannot be determined (explain): _____

Isochromosome 17q (i17q)
 Absent
 Present
 Cannot be determined (explain): _____

Ki-67 expression (immunohistochemistry)
 Hotspot percentage of positive tumor cell nuclei: _____ %

L1CAM expression (immunohistochemistry)
 Negative
 Positive
 Cannot be determined (explain): _____

Молекулярные технологии, данные госпиталя Stony Brook

В лаборатории:

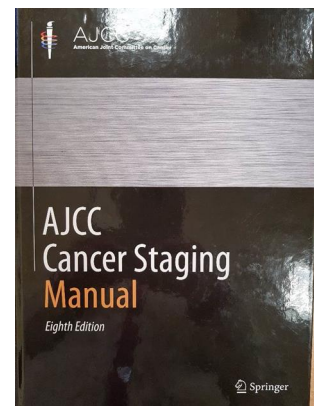
- Наиболее часто FISH (88%)
- Таргентный генный сиквекс (60%)
- ПЦР LOH (40%)
- ПЦР для метилирования (40%)
- Менее часто – полногеномный сиквекс, наностринг, и другие
- Клинические тесты не проводятся за пределами аккредитованных лабораторий

Исследование в референсном центре

- Наиболее часто H3F3A K27M (56%)
- Генотипирование IDH (56%)
- Тестирование MGMT
- Менее часто – FISH/ ПЦР 1p19q (26%), ИГХ BRAF V600E (15%), ИГХ ATRX (11%)
- Большинство высылают в пределах своего региона (67%), 29% в другие регионы, 13% - в США

AJCC 8th: переход от популяционного подхода к персонализации.

Классификация ВОЗ опухолей ЦНС 2016 года обеспечивает два относительно связанных между собой подхода к прогнозу: классификационный и градирующий, где градации более близко связаны с гистологической классификацией чем в других органах и системах.



Благодарю за внимание!