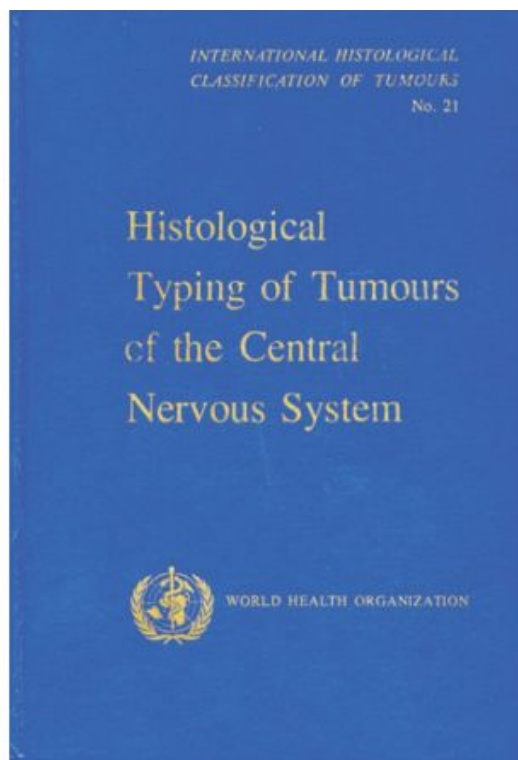


Классификация опухолей ЦНС ВОЗ 2016 г.

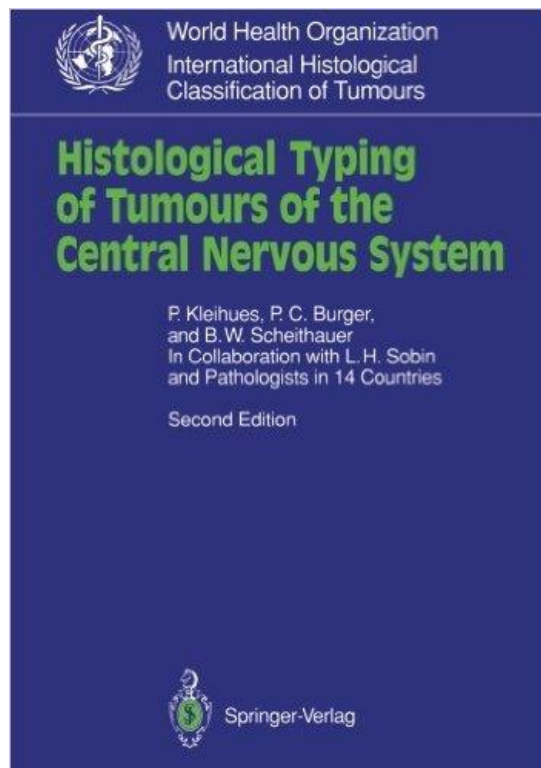
Выполнила: студентка 6 курса ЛФ ПМГМУ им И. М.
Сеченова

Ахмадуллина Диляра

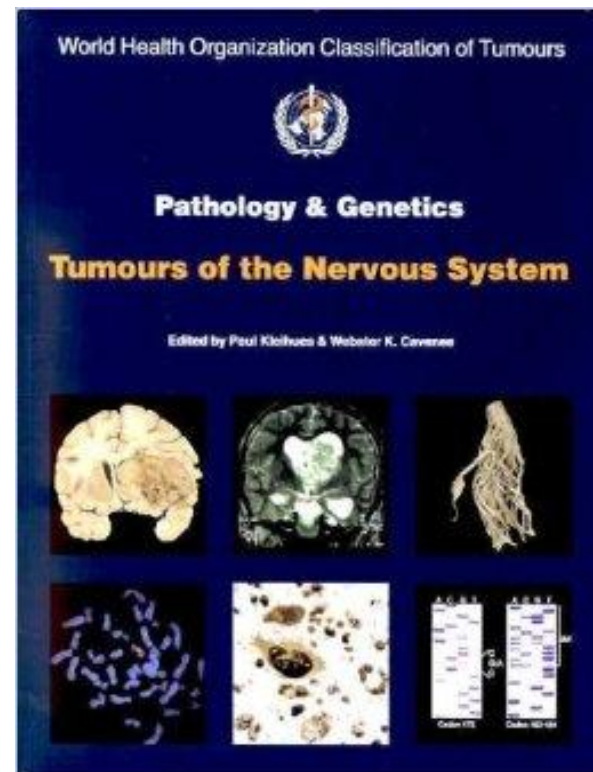
Классификации ВОЗ опухолей ЦНС



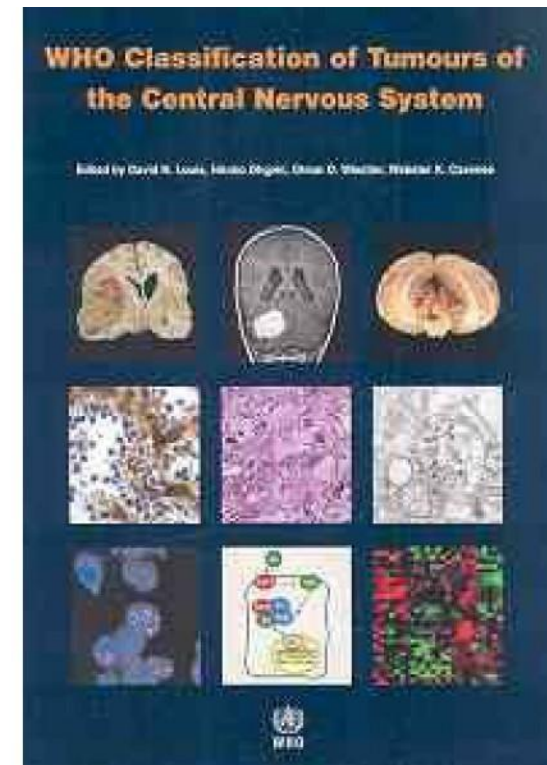
1 издание, 1979



2 издание, 1993



3 издание, 2000



4 издание, 2007

Диагнозы, классификация, определение степени злокачественности основаны только на морфологии

После 2007 года



**Накопление большого
объема данных о
молекулярных основах
патогенеза**



**Клиническое приложение
ЭТИХ данных отстает**



«I believe that we have reached the tipping point, the point at which we know enough about the significance of molecular events that we can begin to use them for classification and for transitioning away from the old systems»

David N. Louis, 2012



ISN-Haarlem Guidelines 2014

Brain Pathology ISSN 1015-6305

MISCELLANEOUS

International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading

David N. Louis¹; Arie Perry²; Peter Burger³; David W. Ellison⁴; Guido Reifenberger^{5,6}; Andreas von Deimling^{6,7}; Kenneth Aldape⁸; Daniel Brat⁹; V. Peter Collins¹⁰; Charles Eberhart³; Dominique Figarella-Branger¹¹; Gregory N. Fuller¹²; Felice Giangaspero^{13,14}; Caterina Giannini¹⁵; Cynthia Hawkins¹⁶; Paul Kleihues¹⁷; Andrey Korshunov^{6,18}; Johan M. Kros¹⁹; M. Beatriz Lopes²⁰; Ho-Keung Ng²¹; Hiroko Ohgaki²²; Werner Paulus²³; Torsten Pietsch²⁴; Marc Rosenblum²⁵; Elisabeth Rushing²⁶; Figen Soylemezoglu²⁷; Otmar Wiestler²⁸; Pieter Wesseling^{29,30}

“A critical question with major practical consequences has therefore arisen: how should clinically relevant molecular information be incorporated into nervous system tumor classification?”

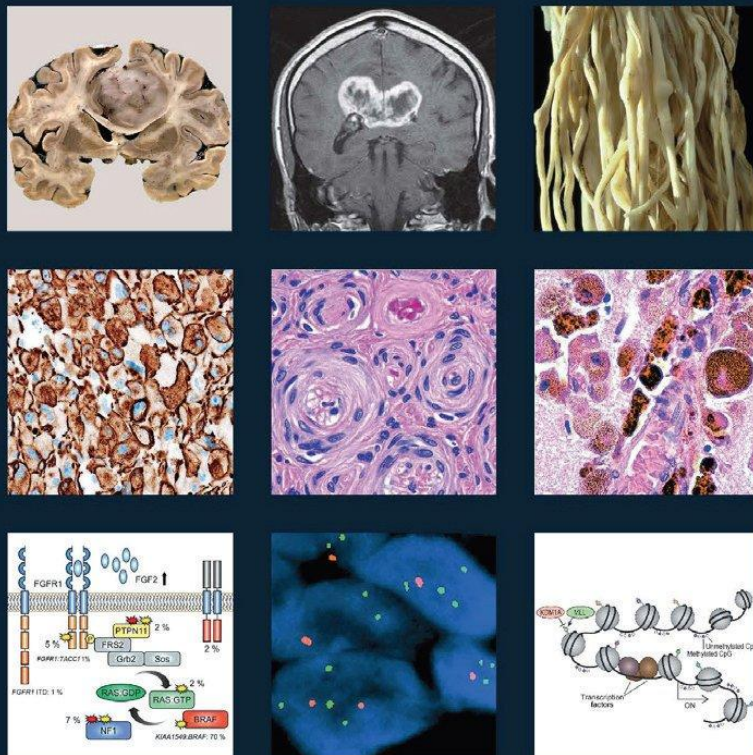


ISN-Haarlem Guidelines 2014 – “integrated diagnosis”



WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System

David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee, David W. Ellison, Dominique Figarella-Branger, Arie Perry, Guido Reifenberger, Andreas von Deimling



- В 2016 году **ВЫХОДИТ** пересмотр 4 издания классификации опухолей ЦНС ВОЗ
- Над ним работают 122 автора из 19 стран
- Коллектив авторов возглавляет рабочая группа из 35 неврологов, нейроонкологов, клиницистов и ученых из 10 стран

Структура и номенклатура

WHO classification of tumours of the central nervous system

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours

Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3
<i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9400/3
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3

Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3
<i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9401/3
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3

Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3
Giant cell glioblastoma	9441/3
Gliosarcoma	9442/3
<i>Epithelioid glioblastoma</i>	9440/3
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*
Glioblastoma, NOS	9440/3

Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*
--	---------

Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3
Oligodendroglioma, NOS	9450/3

Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3
<i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>	9451/3

<i>Oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3
<i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3

Other astrocytic tumours

Pilocytic astrocytoma	9421/1
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3

Ependymal tumours

Subependymoma	9383/1
Myxopapillary ependymoma	9394/1
Ependymoma	9391/3
Papillary ependymoma	9393/3
Clear cell ependymoma	9391/3
Tanycytic ependymoma	9391/3
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	9396/3*
Anaplastic ependymoma	9392/3

Other gliomas

Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1
Angiocentric glioma	9431/1
Astroblastoma	9430/3

Choroid plexus tumours

Choroid plexus papilloma	9390/0
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1
Choroid plexus carcinoma	9390/3

Neuronal and mixed neuronal-glia tumours

Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gangliocytoma	9492/0
Ganglioglioma	9505/1
Anaplastic ganglioglioma	9505/3
Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)	9493/0

Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	9412/1
Papillary glioneuronal tumour	9509/1
Rosette-forming glioneuronal tumour	9509/1
<i>Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour</i>	
Central neurocytoma	9506/1
Extraventricular neurocytoma	9506/1
Cerebellar liponeurocytoma	9506/1
Paraganglioma	8693/1

Tumours of the pineal region

Pineocytoma	9361/1
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Pineoblastoma	9362/3
Papillary tumour of the pineal region	9395/3

Embryonal tumours

Medulloblastomas, genetically defined	
Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*
Medulloblastoma, SHH-activated and <i>TP53</i> -mutant	9476/3*
Medulloblastoma, SHH-activated and <i>TP53</i> -wildtype	9471/3
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	9477/3*
<i>Medulloblastoma, group 3</i>	
<i>Medulloblastoma, group 4</i>	
Medulloblastomas, histologically defined	
Medulloblastoma, classic	9470/3
Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3
Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3
Medulloblastoma, NOS	9470/3

Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	9478/3*
<i>Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS</i>	9478/3
Medulloepithelioma	9501/3
CNS neuroblastoma	9500/3
CNS ganglioneuroblastoma	9490/3
CNS embryonal tumour, NOS	9473/3
Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3
<i>CNS embryonal tumour with rhabdoid features</i>	9508/3

Tumours of the cranial and paraspinal nerves

Schwannoma	9560/0
Cellular schwannoma	9560/0
Plexiform schwannoma	9560/0

Melanotic schwannoma	9560/1
Neurofibroma	9540/0
Atypical neurofibroma	9540/0
Plexiform neurofibroma	9550/0
Perineurioma	9571/0
Hybrid nerve sheath tumours	
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3
Epithelioid MPNST	9540/3
MPNST with perineurial differentiation	9540/3

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

Mesenchymal, non-meningothelial tumours

Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma**	
Grade 1	8815/0
Grade 2	8815/1
Grade 3	8815/3
Haemangioblastoma	9161/1
Haemangioma	9120/0
Epithelioid haemangi endothelioma	9133/3
Angiosarcoma	9120/3
Kaposi sarcoma	9140/3
Ewing sarcoma / PNET	9364/3
Lipoma	8850/0
Angiolipoma	8861/0
Hibernoma	8880/0
Liposarcoma	8850/3
Desmoid-type fibromatosis	8821/1
Myofibroblastoma	8825/0
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1
Benign fibrous histiocytoma	8830/0
Fibrosarcoma	8810/3
Undifferentiated pleomorphic sarcoma / malignant fibrous histiocytoma	8802/3
Leiomyoma	8890/0
Leiomyosarcoma	8890/3
Rhabdomyoma	8900/0
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Chondroma	9220/0
Chondrosarcoma	9220/3
Osteoma	9180/0

Osteochondroma	9210/0
Osteosarcoma	9180/3

Melanocytic tumours

Meningeal melanocytosis	8728/0
Meningeal melanocytoma	8728/1
Meningeal melanoma	8720/3
Meningeal melanomatosis	8728/3

Lymphomas

Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS	9680/3
Immunodeficiency-associated CNS lymphomas	
AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma	
EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS	
Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
Low-grade B-cell lymphomas of the CNS	
T-cell and NK/T-cell lymphomas of the CNS	
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	9714/3
Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	9702/3
MALT lymphoma of the dura	9699/3

Histiocytic tumours

Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Erdheim-Chester disease	9750/1
Rosai-Dorfman disease	
Juvenile xanthogranuloma	
Histiocytic sarcoma	9755/3

Germ cell tumours

Germinoma	9064/3
Embryonal carcinoma	9070/3
Yolk sac tumour	9071/3
Choriocarcinoma	9100/3
Teratoma	9080/1
Mature teratoma	9080/0
Immature teratoma	9080/3
Teratoma with malignant transformation	9084/3
Mixed germ cell tumour	9085/3

Tumours of the sellar region

Craniopharyngioma	9350/1
Adamantinomatous craniopharyngioma	9351/1
Papillary craniopharyngioma	9352/1
Granular cell tumour of the sellar region	9582/0
Pituicytoma	9432/1
Spindle cell oncocytoma	8290/0

Metastatic tumours

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [742A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions. *These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O. /a: Provisional tumour entities. **Grading according to the 2013 WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours

- Diffuse astrocytoma, IDH-mutant
 - Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant
 - Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype
 - Diffuse astrocytoma, NOS

 - Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant
 - Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype
 - Anaplastic astrocytoma, NOS

 - Glioblastoma, IDH-wildtype
 - Giant cell glioblastoma
 - Gliosarcoma
 - Epithelioid glioblastoma
 - Glioblastoma, IDH-mutant
 - Glioblastoma, NOS
-
- ▶ Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant

Как формулируется диагноз?

□ Diffuse astrocytoma, IDH-mutant WHO Grade II



Варианты обозначения молекулярного профиля опухоли

Mutant

- Diffuse astrocytoma, IDH-mutant

Wildtype

- Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype

NOS = not otherwise specified

- Diffuse astrocytoma, NOS

Positive

- Ependimoma, RELA fusion-positive

Altered

- Medulloblastoma, WNT-activated

Activated

- Embryonal tumour with multilayered rosettes, CI9MC-altered
-



Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours

Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III
Glioblastoma, IDH-wildtype	IV
Glioblastoma, IDH-mutant	IV
Diffuse midline glioma , H3 K27M-mutant	IV
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q codeleted	II
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q codeleted	III
Other astrocytic tumours	
Pilocytic astrocytoma	I
Subependymal giant cell astrocytoma	I
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III
Ependymal tumours	
Subependymoma	I
Myxopapillary ependymoma	I
Ependymoma	II
Ependymoma, RELA fusion-positive	II or III
Anaplastic ependymoma	III
Other gliomas	
Angiocentric glioma	I
Chordoid glioma of third ventricle	II

Степень злокачественности

- WHO Grade I
- WHO Grade II
- WHO Grade III
- WHO Grade IV

Что нового?

Сформулирована концепция структуры диагноза опухолей ЦНС в молекулярную эру

- Диагноз базируется на гистологической картине и молекулярно-генетическом анализе
- При этом генетическая характеристика всегда будет «побеждать» гистологическую картину
- В диагнозе указывается сначала фенотип опухоли, затем через запятую генетические свойства



Почему нельзя основываться только на молекулярном анализе?



Сначала необходимо сузить круг поиска, чтобы понять, какие генетические маркеры мы будем искать

Градация опухолей ВОЗ по степени злокачественности основана на гистологии

Существуют отдельные виды опухолей, для которых на данный момент не определены молекулярные маркеры






Реорганизация отдельных разделов

**Добавление вновь выделенных
форм и вариантов, паттернов**

**Исключение старых форм,
вариантов**



ГЛИОМЫ

GLIAL NEOPLASMS (2007)

Oligoastrocytomas

Astrocytomas

- Pilocytic astrocytoma
- Pleomorphic xanthoastrocytoma
- Subependymal giant cell astrocytoma
- Diffuse astrocytoma
- Anaplastic astrocytoma
- Glioblastoma astrocytoma

Oligodendrogliomas

- Oligodendroglioma
- Anaplastic oligodendroglioma



ГЛИОМЫ

GLIAL NEOPLASMS (2007)

Oligoastrocytomas

Astrocytomas

- Pilocytic astrocytoma
- Pleomorphic xanthoastrocytoma
- Subependimal giant cell astrocytoma
- Diffuse astrocytoma
- Anaplastic astrocytoma
- Glioblastoma astrocytoma

Oligodendrogliomas

- Oligodendroglioma
- Anaplastic oligodendroglioma

GLIAL NEOPLASMS (2016)

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours

- Diffuse astrocytoma
- Anaplastic astrocytoma
- Glioblastoma astrocytoma
- Oligodendroglioma
- Anaplastic oligodendroglioma
- Oligoastrocytoma
- Anaplastic oligoastrocytoma
- Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant

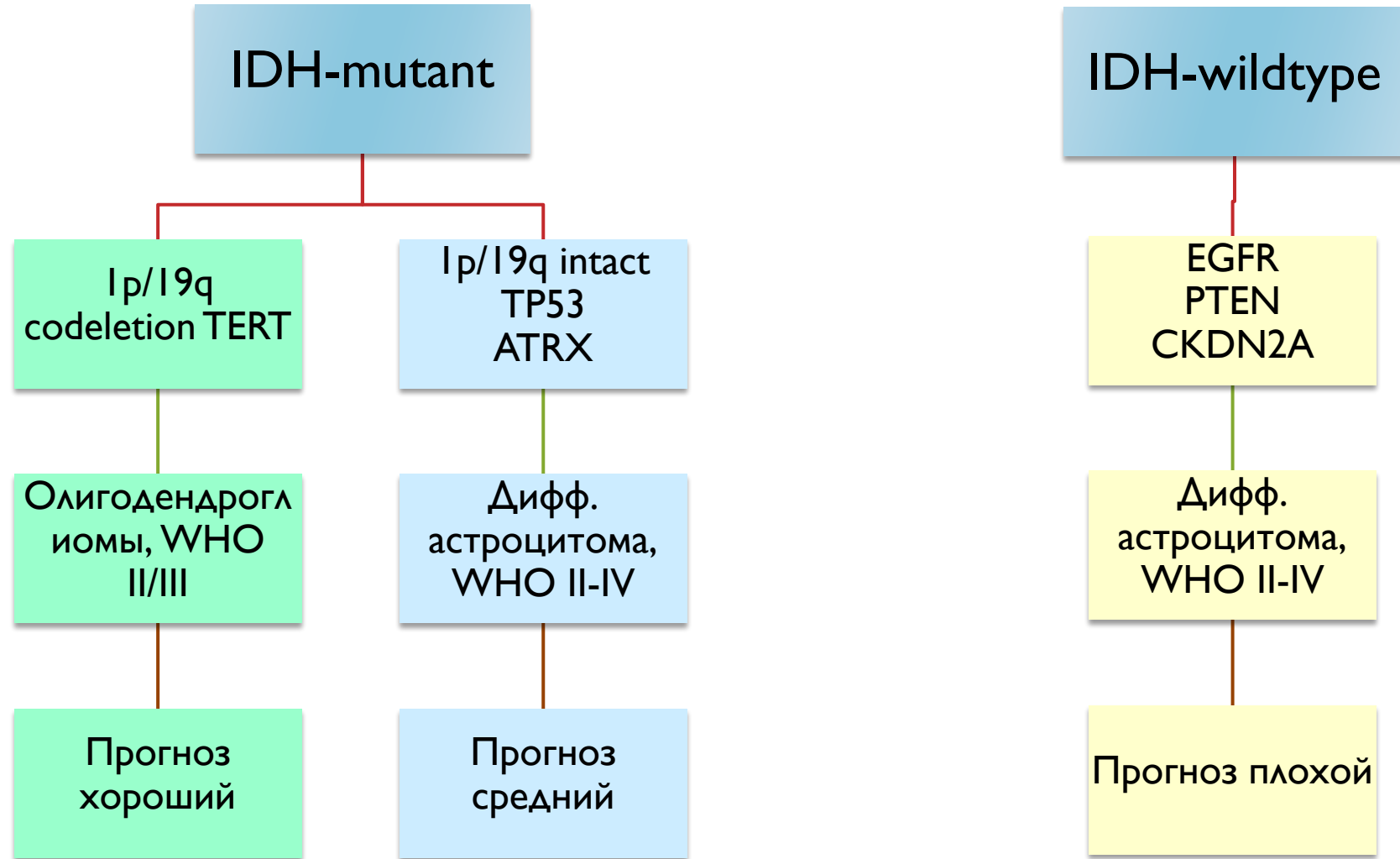
Other astrocytomas

- Pilocytic astrocytoma
- Pleomorphic xanthoastrocytoma
- Subependimal giant cell astrocytoma



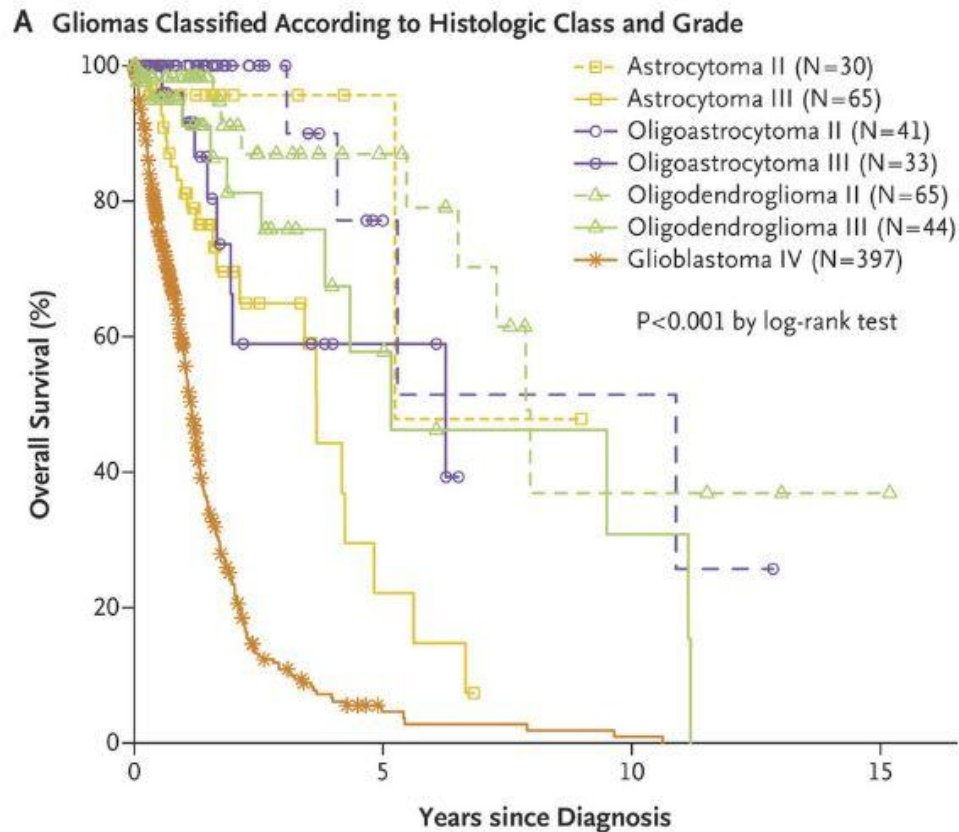
Диффузные глиомы.

Зависимость прогноза от молекулярного типа опухоли

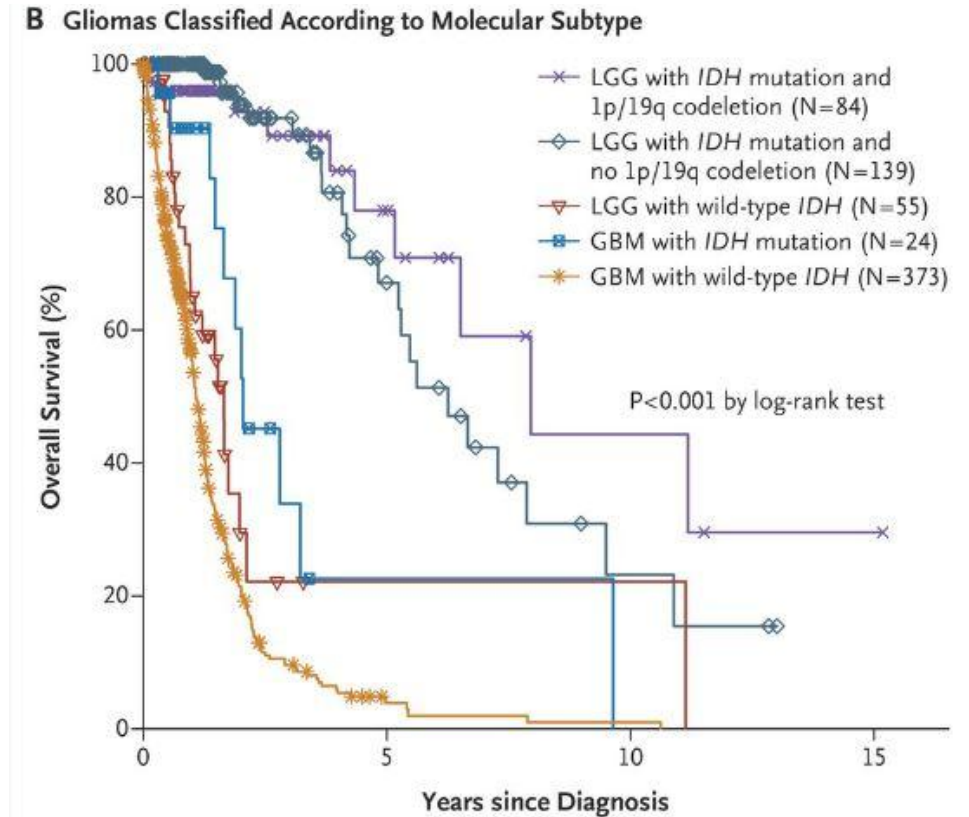


Clinical Outcomes

According to Histologic Class and Grade

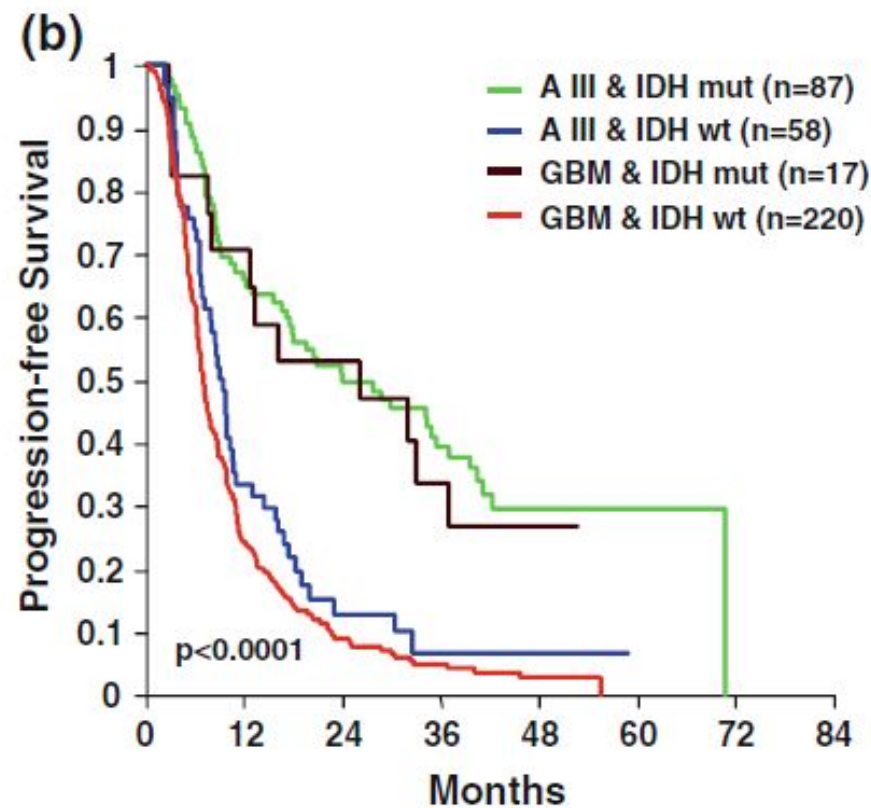
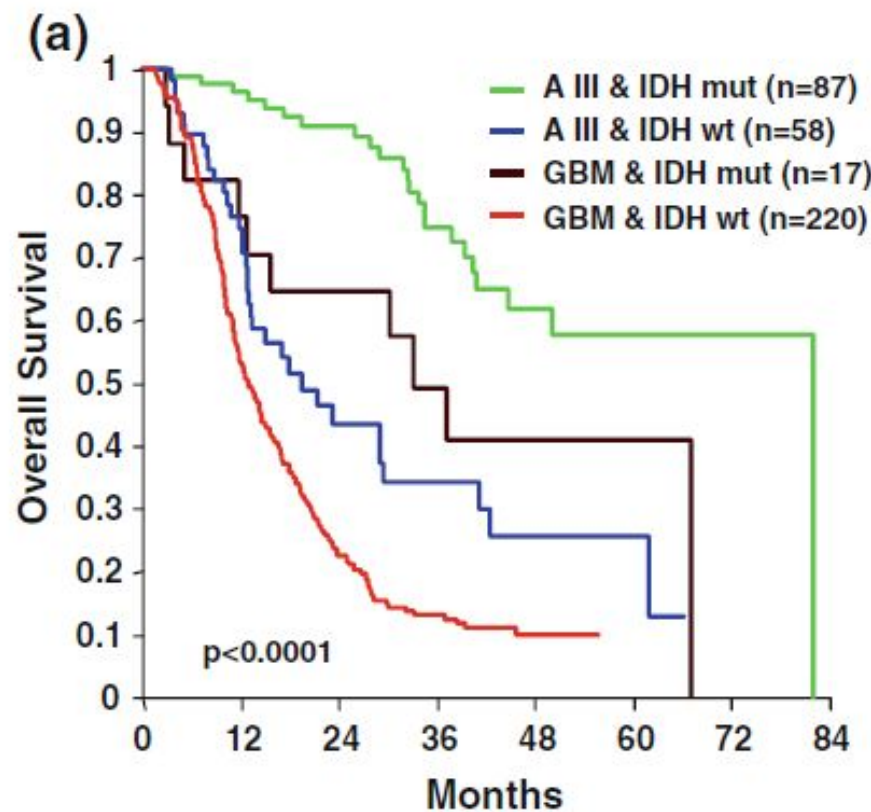


According to Molecular Subtype



Диффузные глиомы.

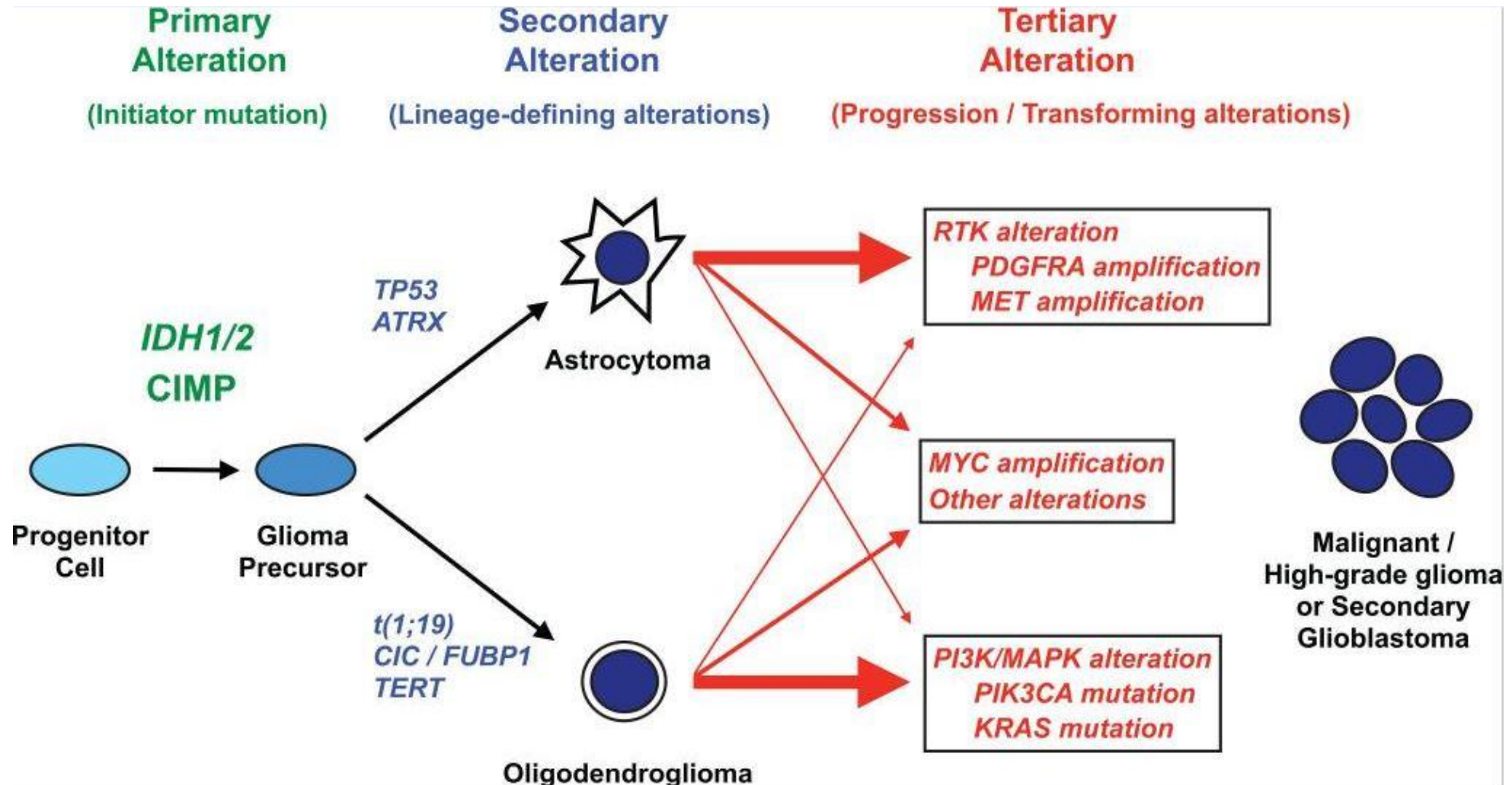
Зависимость прогноза от молекулярных свойств опухоли



Прогноз у пациентов с «IDH-mutant» типом лучше, чем у пациентов с «IDH-wildtype» типом, независимо от степени злокачественности (WHO Grade)

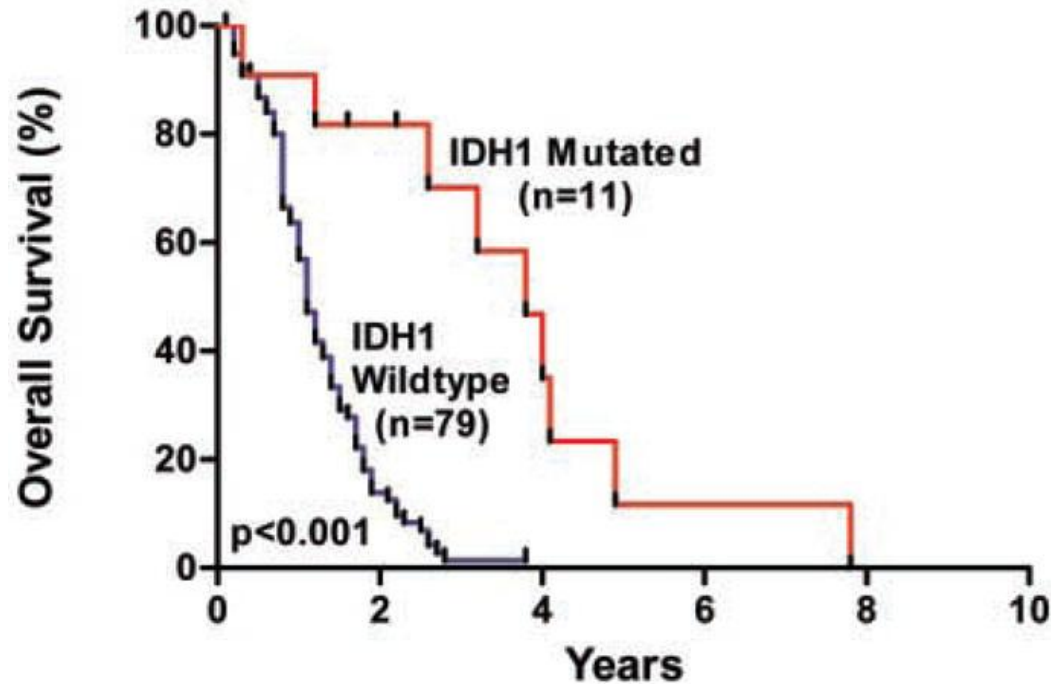


Molecular taxonomy of *IDH*-mutant glioma progression



► Hiroaki Wakimoto et al. Targetable Signaling Pathway Mutations Are Associated with Malignant Phenotype in *IDH*-Mutant Gliomas. Clin Cancer Res June 1 2014 (20) (11) 2898-2909

A novel view of the genetic landscape of glioblastomas

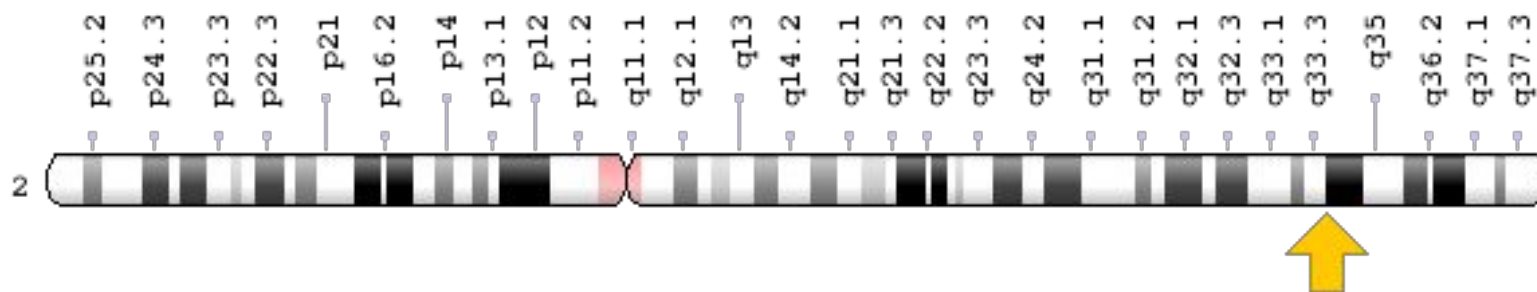


An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme

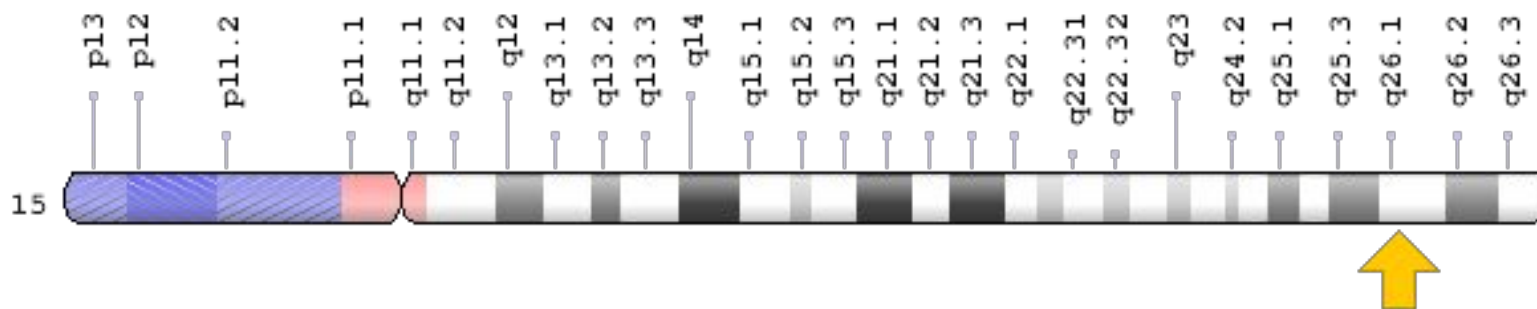
[D. Williams Parsons](#),^{1,2,*} [Siân Jones](#),^{1,*} [Xiaosong Zhang](#),^{1,*} [Jimmy Cheng-Ho Lin](#),^{1,*} [Rebecca J. Leary](#),^{1,*} [Philipp Angenendt](#),^{1,*} [Parminder Mankoo](#),³ [Hannah Carter](#),³ [I-Mei Siu](#),⁴ [Gary L. Gallia](#),⁴ [Alessandro Olivi](#),⁴ [Roger McLendon](#),⁵ [B. Ahmed Rasheed](#),⁵ [Stephen Keir](#),⁵ [Tatiana Nikolskaya](#),⁶ [Yuri Nikolsky](#),⁷ [Dana A. Busam](#),⁸ [Hanna Tekleab](#),⁸ [Luis A. Diaz, Jr.](#),¹ [James Hartigan](#),⁹ [Doug R. Smith](#),⁹ [Robert L. Strausberg](#),⁸ [Suely Kazue Nagahashi Marie](#),¹⁰ [Sueli Mieko Oba Shinjo](#),¹⁰ [Hai Yan](#),⁵ [Gregory J. Riggins](#),⁴ [Darell D. Bigner](#),⁵ [Rachel Karchin](#),³ [Nick Papadopoulos](#),¹ [Giovanni Parmigiani](#),¹ [Bert Vogelstein](#),^{1,†} [Victor E. Velculescu](#),^{1,†} and [Kenneth W. Kinzler](#)^{1,†}

Гены IDH

IDH1 –
2q34



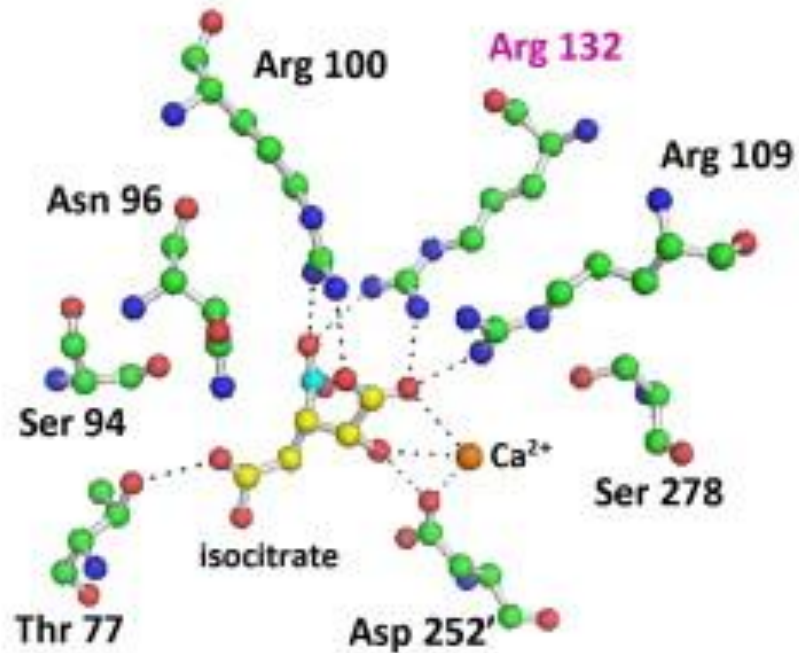
IDH2 – *15q26.1*



Изомеры белка IDH (изоцитратдегидрогеназа)

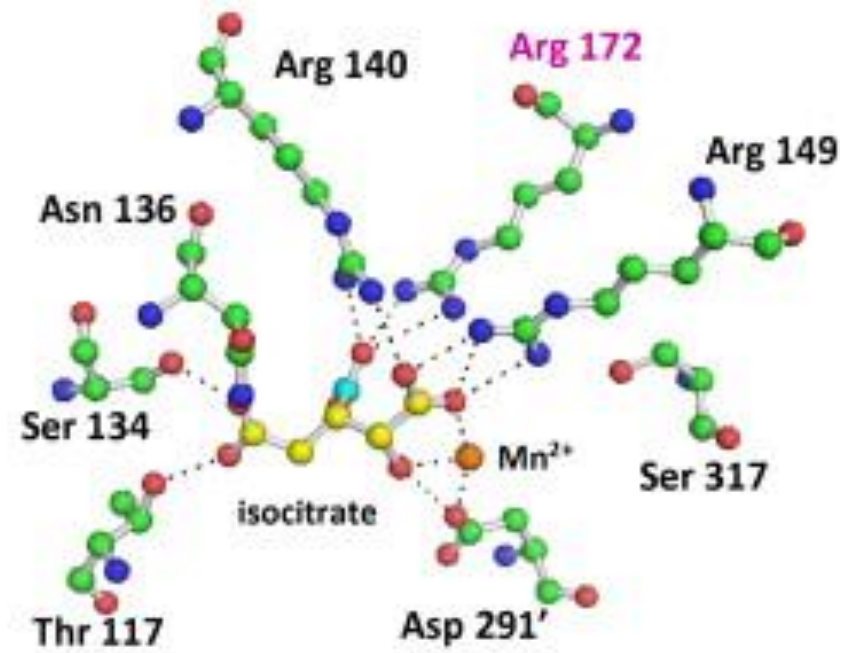
A

IDH1



B

IDH2



Соотношение различных мутаций в генах IDH1 и IDH2

IDH1
IDH2
1010
diffuse gliomas

Gene	Nucleotide change	Amino acid change	N (%)
IDH1 (716)	G395A	R132H	664 (92.7%)
	C394T	R132C	29 (4.2%)
	C394A	R132S	11 (1.5%)
	C394G	R132G	10 (1.4%)
	G395T	R132L	2 (0.2%)
IDH2 (31)	G515A	R172K	20 (64.5%)
	G515T	R172M	6 (19.3%)
	A514T	R172W	5 (16.2%)

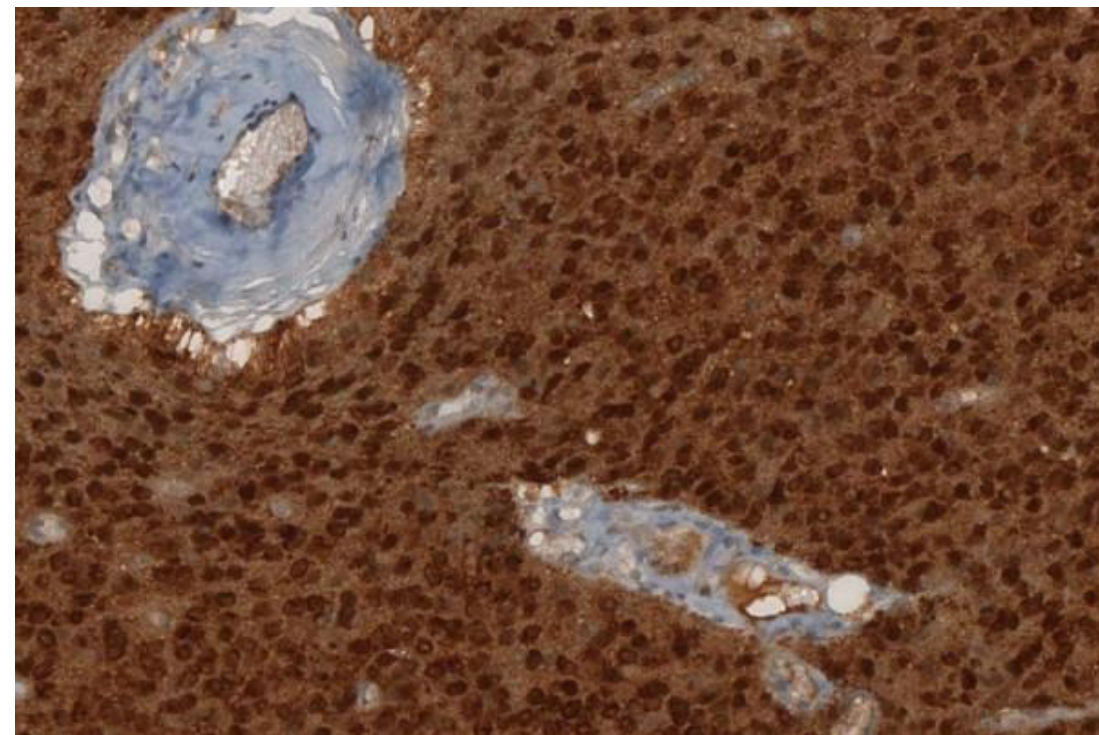
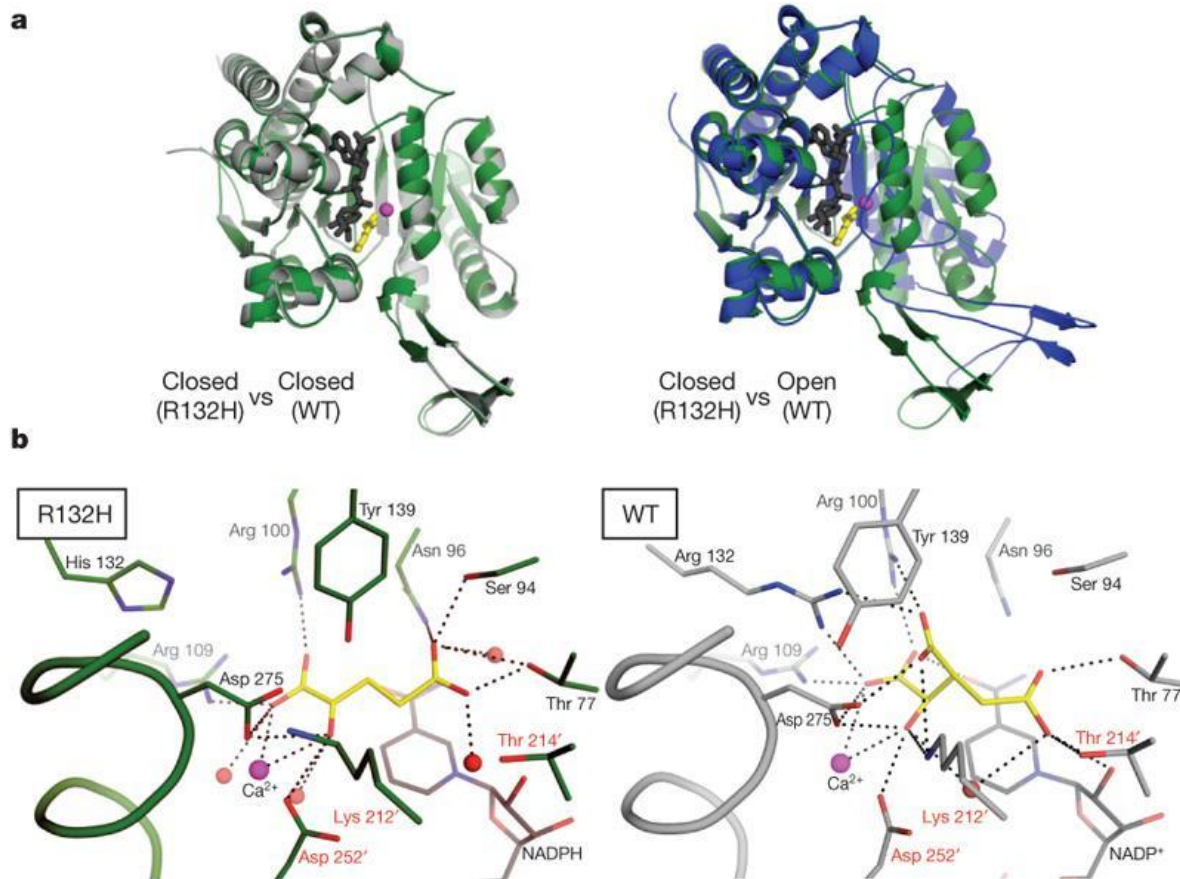
95% - IDH1

- **90% - мутантный белок R132H**
- 10% - другие мутации

5% - IDH2



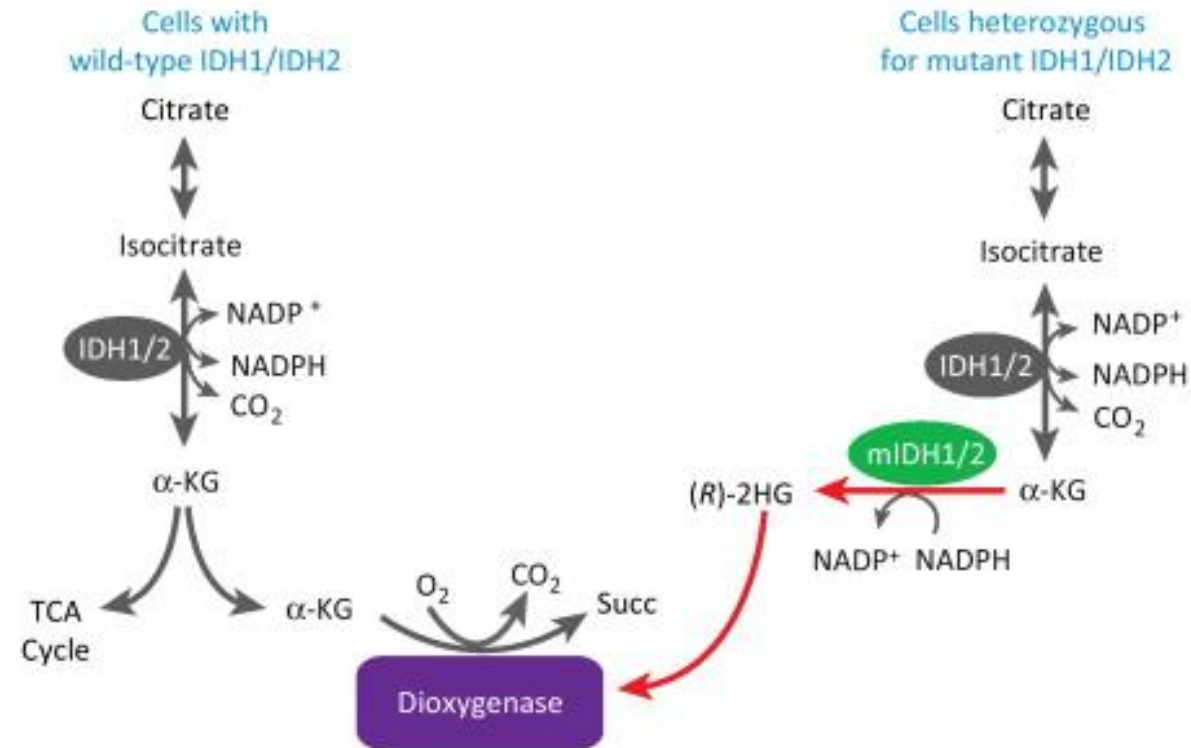
Мутантный белок R132H



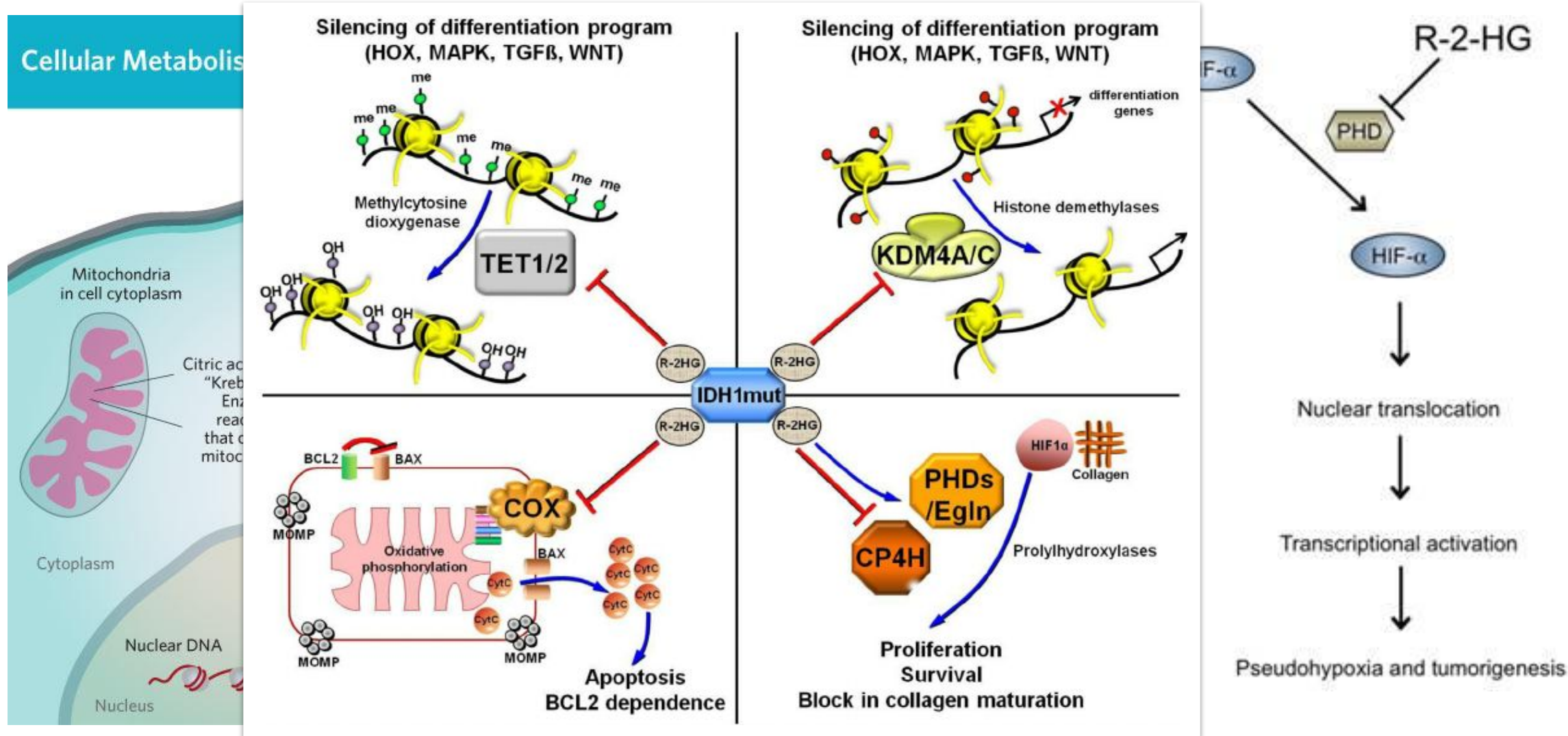
Strong reaction of IDH1 R132H antibody clone H09 in tumor center of anaplastic oligoastrocytoma.

- ▶ Lenny Dang et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*, 2010;465(7300):966.

Нормальные ферменты IDH vs Мутантные формы IDH



Роль R2-HG в развитии опухолевого процесса



Michael Heuser et al. Enigmas of IDH1 and IDH2 mutations in hematologic malignancy. *Experimental Hematology*, 43(8):685-697

Michael Heuser et al. Enigmas of IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype. *Experimental Hematology*, 43(8):685-697

Michael Heuser et al. Enigmas of IDH1 mutations in hematologic malignancy. *Experimental Hematology*, 43(8):685-697

Michael Heuser et al. Enigmas of IDH1 mutations in hematologic malignancy. *Experimental Hematology*, 43(8):685-697

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours

- **Diffuse astrocytoma, IDH-mutant**
 - **Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant**
- **Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype**
- **Diffuse astrocytoma, NOS**

- **Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant**
- **Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype**
- **Anaplastic astrocytoma, NOS**

- Glioblastoma, IDH-wildtype
 - Giant cell glioblastoma
 - Gliosarcoma
 - Epithelioid glioblastoma
- Glioblastoma, IDH-mutant
- Glioblastoma, NOS

-
- ▶ □ Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant

Diffuse astrocytoma WHO Grade II/ Anaplastic astrocytoma WHO Grade III

IDH-mutant – положительные результаты

Иммуногистохимия на
мутантный протеин R132H
IDH1

Секвенирование 132 кодона
IDH1

Секвенирование 172 кодона
IDH2

IDH-wildtype – отрицательные результаты

Иммуногистохимия на
мутантный протеин R132H
IDH1

Секвенирование 132 кодона
IDH1

Секвенирование 172 кодона
IDH2

NOS

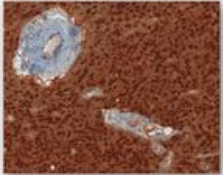
Если проведение
молекулярно-
генетического анализа
невозможно

Если молекулярно-
генетический анализ был
выполнен не в полном
обеме

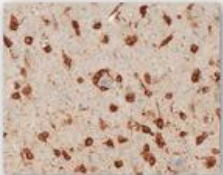


Anti IDH1 R132H
Immunohistochemistry

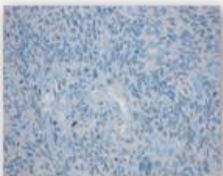
Completely positive



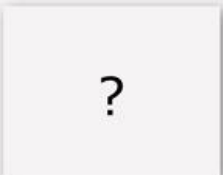
Partial positive



Negative



Inconclusive



IDH-mutant



IDH-mutant



Секвенирование IDH1 и IDH2



Секвенирование IDH1 и IDH2



Мутация
найдена



IDH-mutant



Мутация не
найдена



IDH-wildtype



Diffuse astrocytoma, IDH-mutant WHO Grade II

2007 год

- Gemistocytic astrocytoma
- Protoplasmatic astrocytoma
- Fibrillary astrocytoma



2016 год

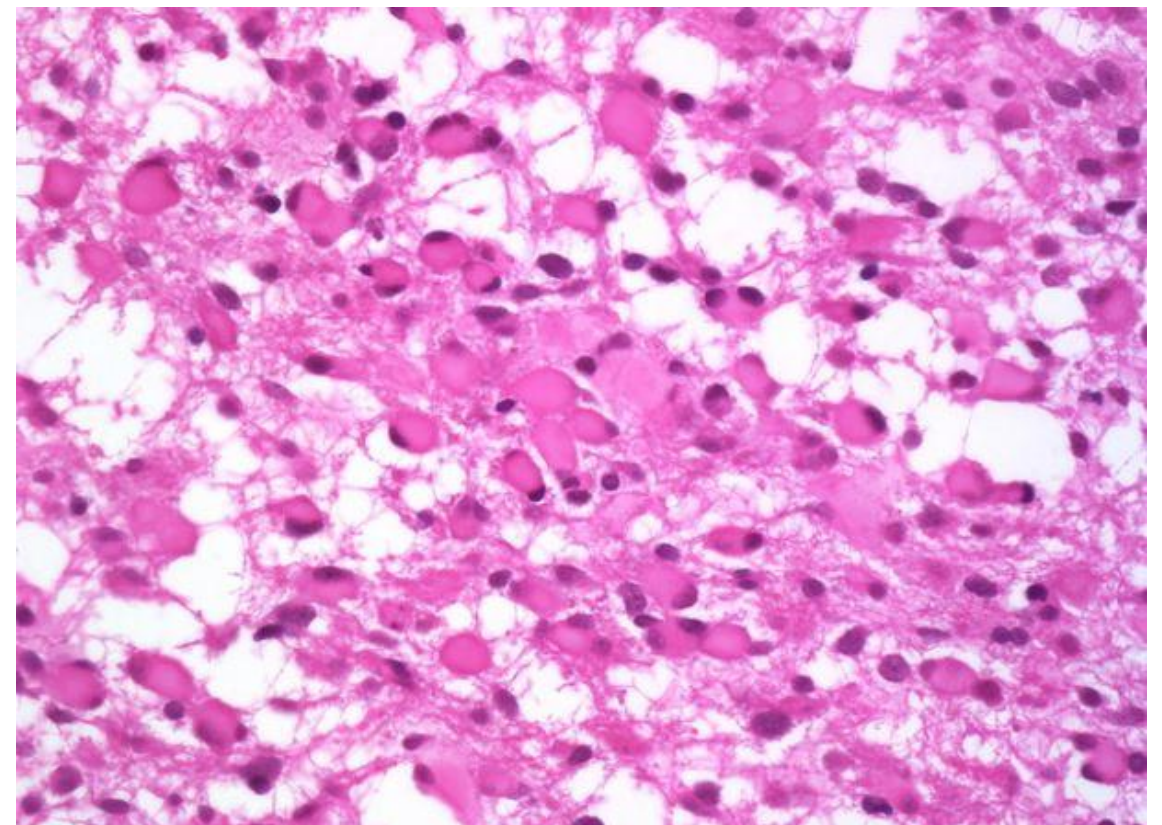
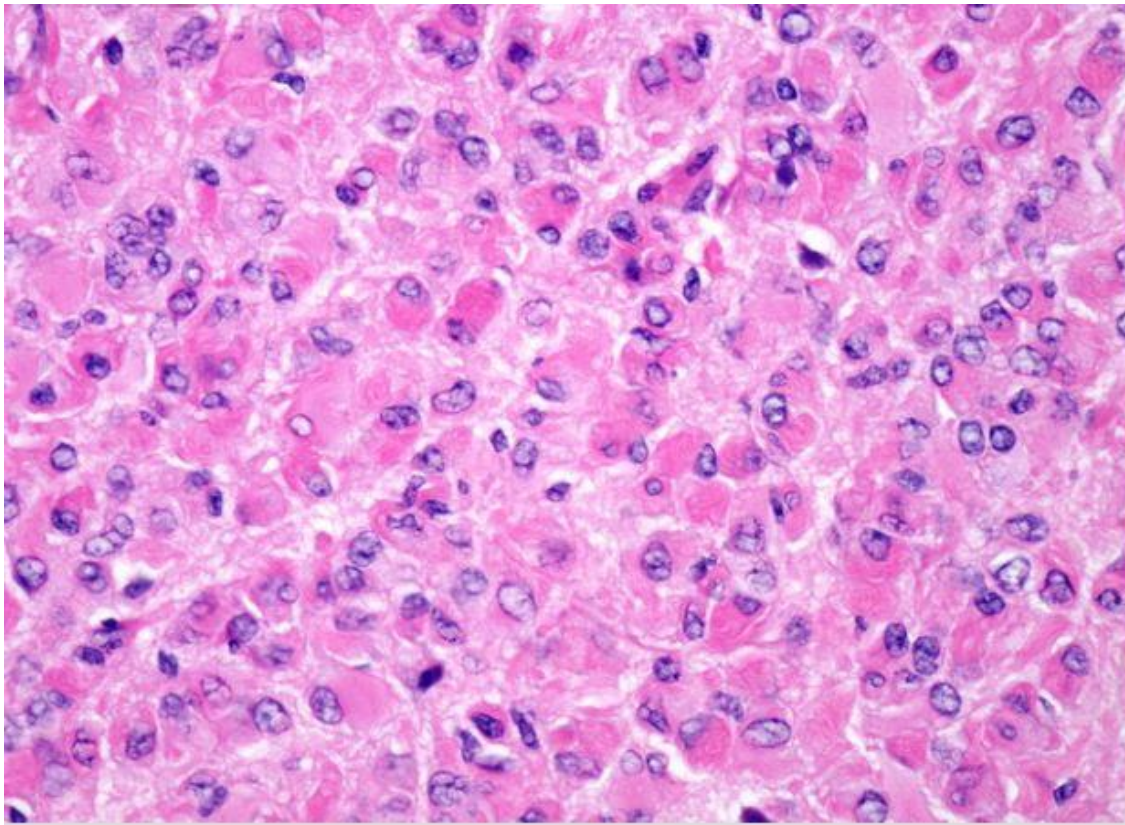
- Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant



Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant WHO Grade II

Гемистоциты характеризуются насыщенной эозинофильной цитоплазмой и эксцентрично расположенным ядром

Количество гемистоцитов (тучных астроцитов) должно быть более 20 — 35% от клеточного состава опухоли



Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours

- Diffuse astrocytoma, IDH-mutant
 - Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant
 - Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype
 - Diffuse astrocytoma, NOS

 - Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant
 - Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype
 - Anaplastic astrocytoma, NOS

 - **Glioblastoma, IDH-wildtype 90%**
 - Giant cell glioblastoma
 - Gliosarcoma
 - Epithelioid glioblastoma
 - **Glioblastoma, IDH-mutant 10%**
 - **Glioblastoma, NOS**
-
- Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant

Сравнительная характеристика глиобластом

	IDH-wildtype glioblastoma 90%	IDH-mutant glioblastoma 10%
Синонимы	Первичная (primary)	Вторичная (secondary)
Медиана возраста при постановке диагноза	62 года	44 года
Средняя продолжительность жизни		
- операция + лучевая терапия	9,9 месяцев	24 месяца
- операция + лучевая терапия + химиотерапия	15 месяцев	31 месяц
Локализация	Супратенториально	Лобные доли
Некрозы	Обширные	Ограниченные
TERT promoter mutations	72%	26%
TP53 mutations	27%	81%
ATRX mutations	В порядке исключения	71%
EGFR amplification	35%	В порядке исключения
PTEN mutations	24%	В порядке исключения

Glioblastoma WHO Grade IV

IDH-wildtype

Если пациент старше 55 лет, для постановки диагноза достаточно отрицательного результата иммуногистохимического анализа на R132H IDH1

Если пациент младше 55 лет, для постановки диагноза потребуются отрицательные результаты иммуногистохимии, а также секвенирования IDH1 и IDH2

IDH-mutant – положительный результат любого из исследований

Иммуногистохимия на мутантный протеин R132H IDH1

Секвенирование 132 кодона *IDH1*

Секвенирование 172 кодона *IDH2*

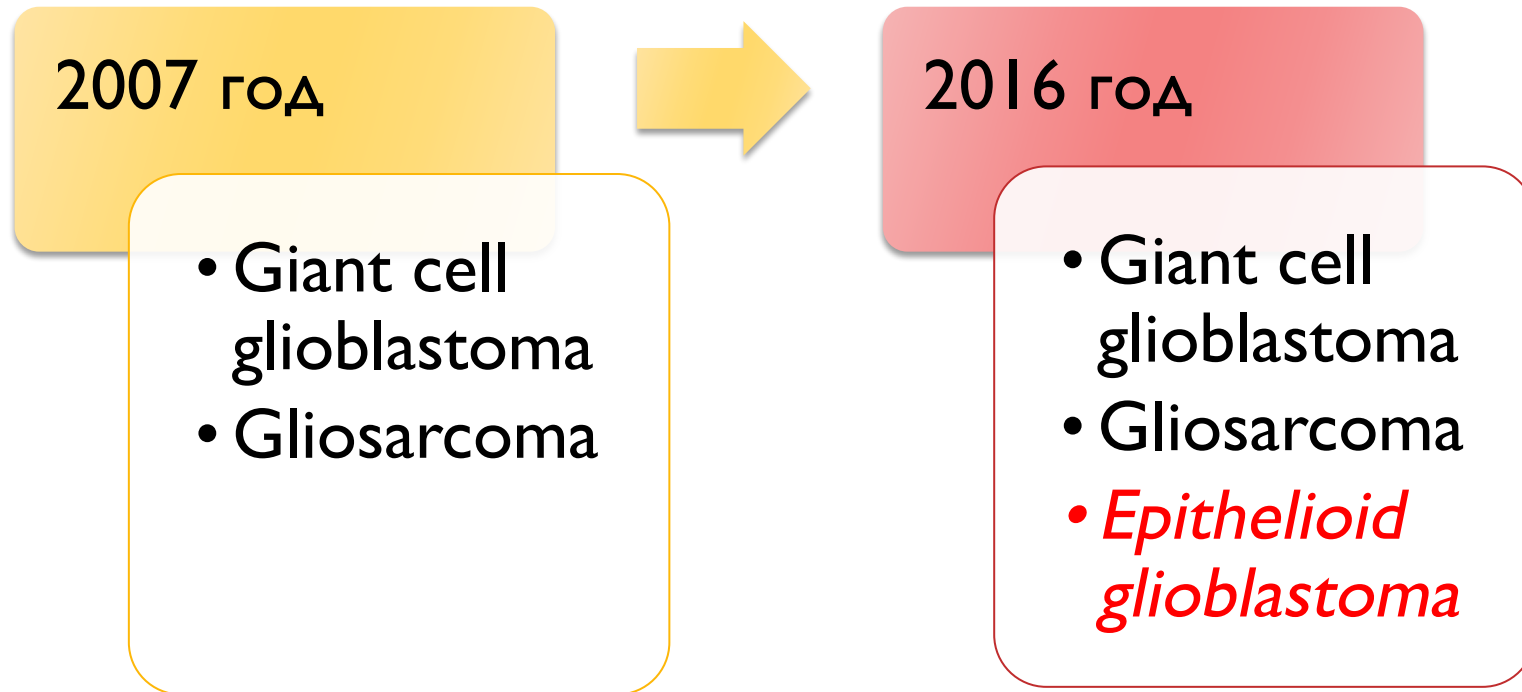
NOS

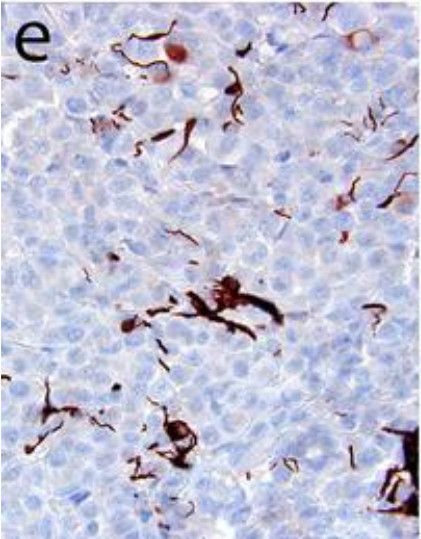
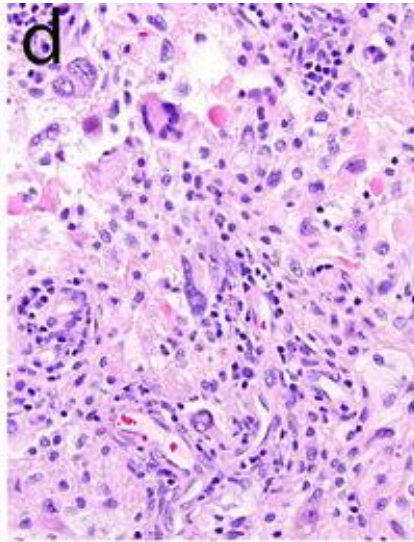
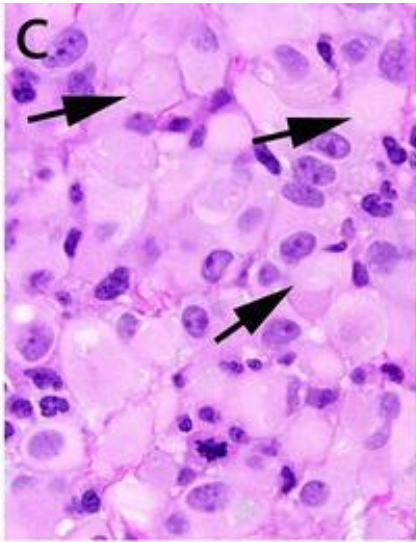
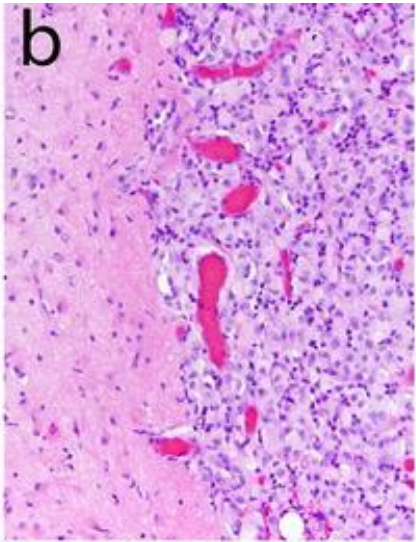
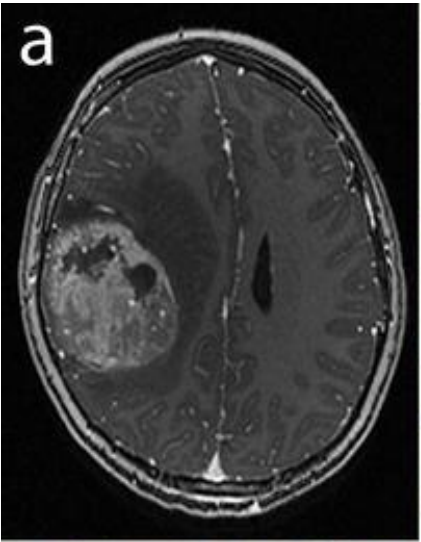
Если проведение молекулярно-генетического анализа невозможно

Если молекулярно-генетический анализ был выполнен не в полном объеме

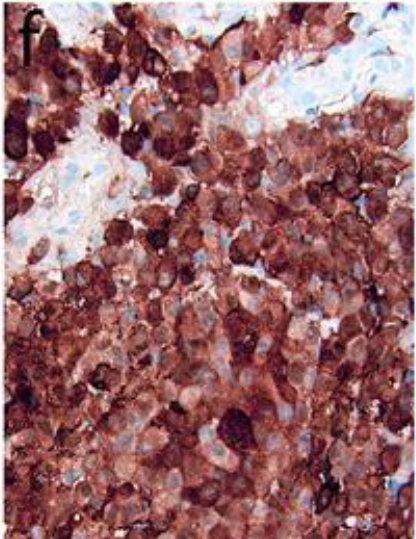


Glioblastoma, IDH-wildtype WHO Grade IV

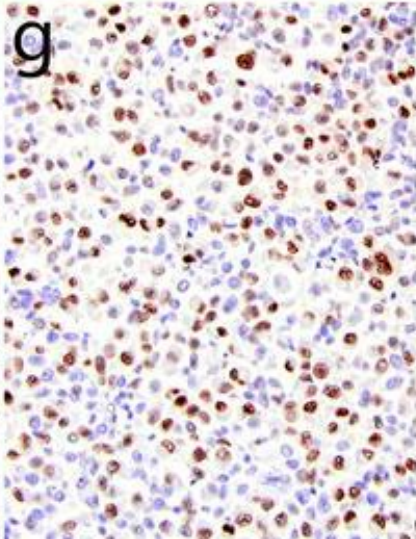




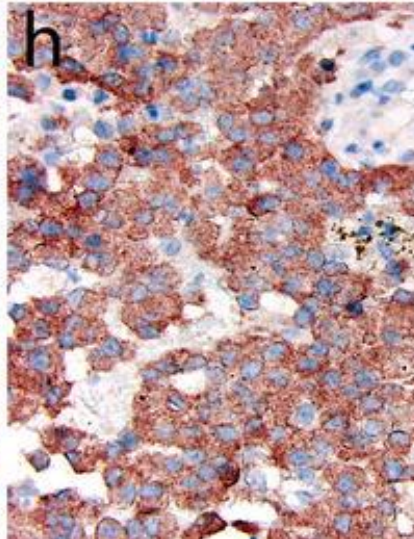
GFAP



S-100



OLIG2



BRAF V600E
mutant protein

Epithelioid glioblastoma

В основном, возникает у детей и молодых людей.

В типичных случаях расположена поверхностно в полушариях или в диэнцефальной области

Представлена большими эпителиодными клетками с обильной эозинофильной цитоплазмой и заметными ядрышками

Возможно присутствие рабдоидных клеток (указаны стрелками)

Мутация BRAFV600E

Отсутствуют типичные свойства глиобластом, IDH-wildtype (EGFR and



Glioblastoma/Astrocytoma patterns

На 2007 год

- Small cell glioblastoma/astrocytoma
- Granular cell glioblastoma/astrocytoma

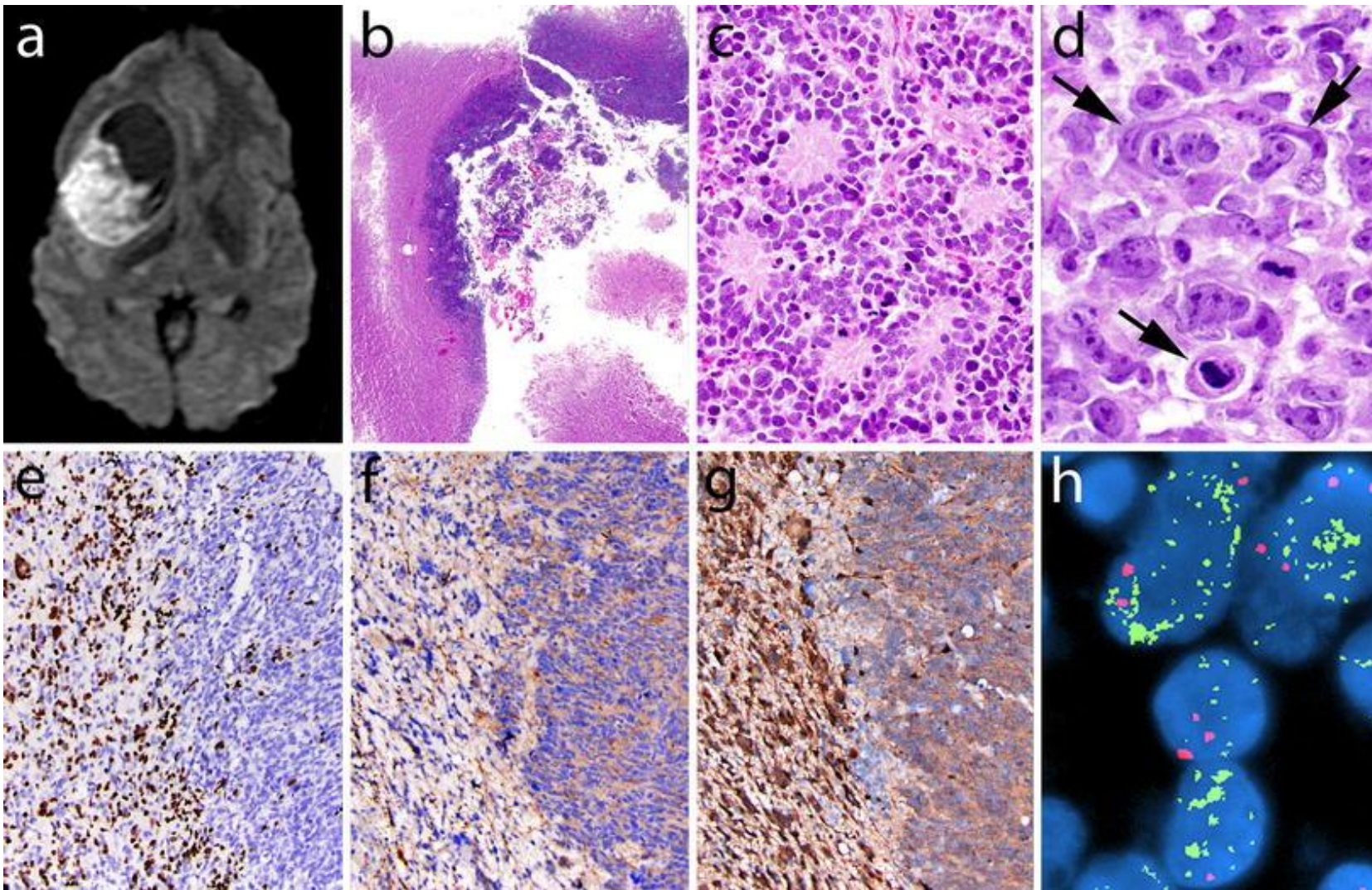


На 2016 год

- Small cell glioblastoma/astrocytoma
- Granular cell glioblastoma/astrocytoma
- *Glioblastoma with primitive neuronal component*



розетки Гомера-
Райта



OLIG2 -

Synaptophysin
+

IDH1 R132H
mutant protein

Амплификация
MYCN

*Glioblastoma with primitive
neuronal component*

Обычно содержит клетки астроцитарного ряда и состоит из хорошо отделенных узлов, в которых обнаруживают примитивные клетки на ранней стадии нейрональной дифференцировки (розетки Гомера-Райта, synap+, GFAP-)

Возможна амплификация генов MYC и MYCN

Опухоли с таким паттерном имеют тенденцию к распространению по ЦСЖ

В 25% случаев возникает вторично из менее злокачественных предшественников.

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours

- Diffuse astrocytoma, IDH-mutant
 - Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant
 - Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype
 - Diffuse astrocytoma, NOS

 - Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant
 - Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype
 - Anaplastic astrocytoma, NOS

 - Glioblastoma, IDH-wildtype
 - Giant cell glioblastoma
 - Gliosarcoma
 - Epithelioid glioblastoma
 - Glioblastoma, IDH-mutant
 - Glioblastoma, NOS
-
- ▶ □ Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant

Oligodendroglioma WHO Grade II/ Anaplastic oligodendroglioma WHO Grade III

IDH-mutant and 1p/19q-codeleted

Иммуногистохимия на мутантный протеин
R132H IDH1

Секвенирование 132 кодона *IDH1*

Секвенирование 172 кодона *IDH2*

Коделеция 1p/19q

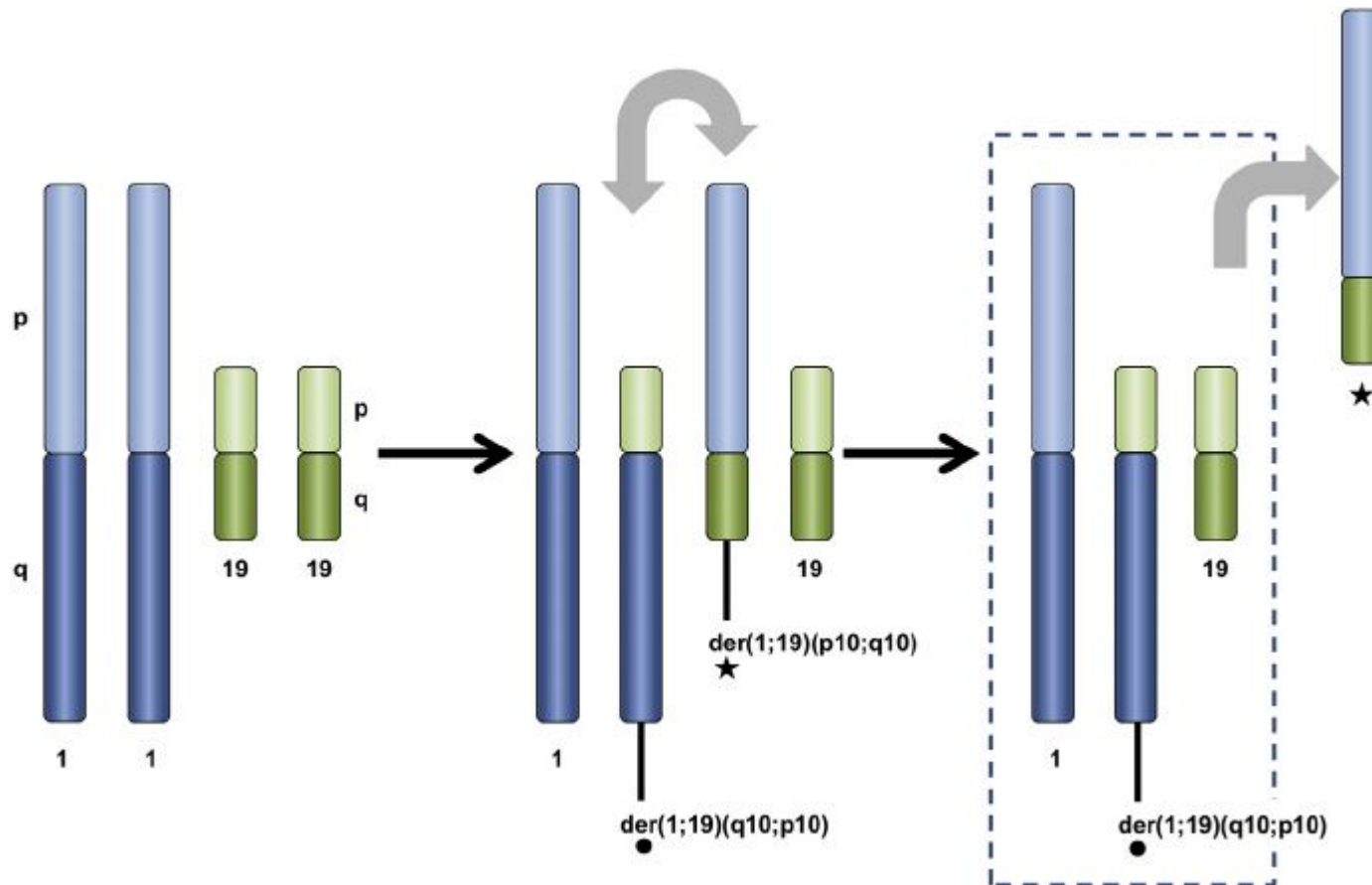
NOS

Проведение молекулярно-
генетического анализа невозможно

Отрицательные результаты
молекулярно-генетического анализа
исследования



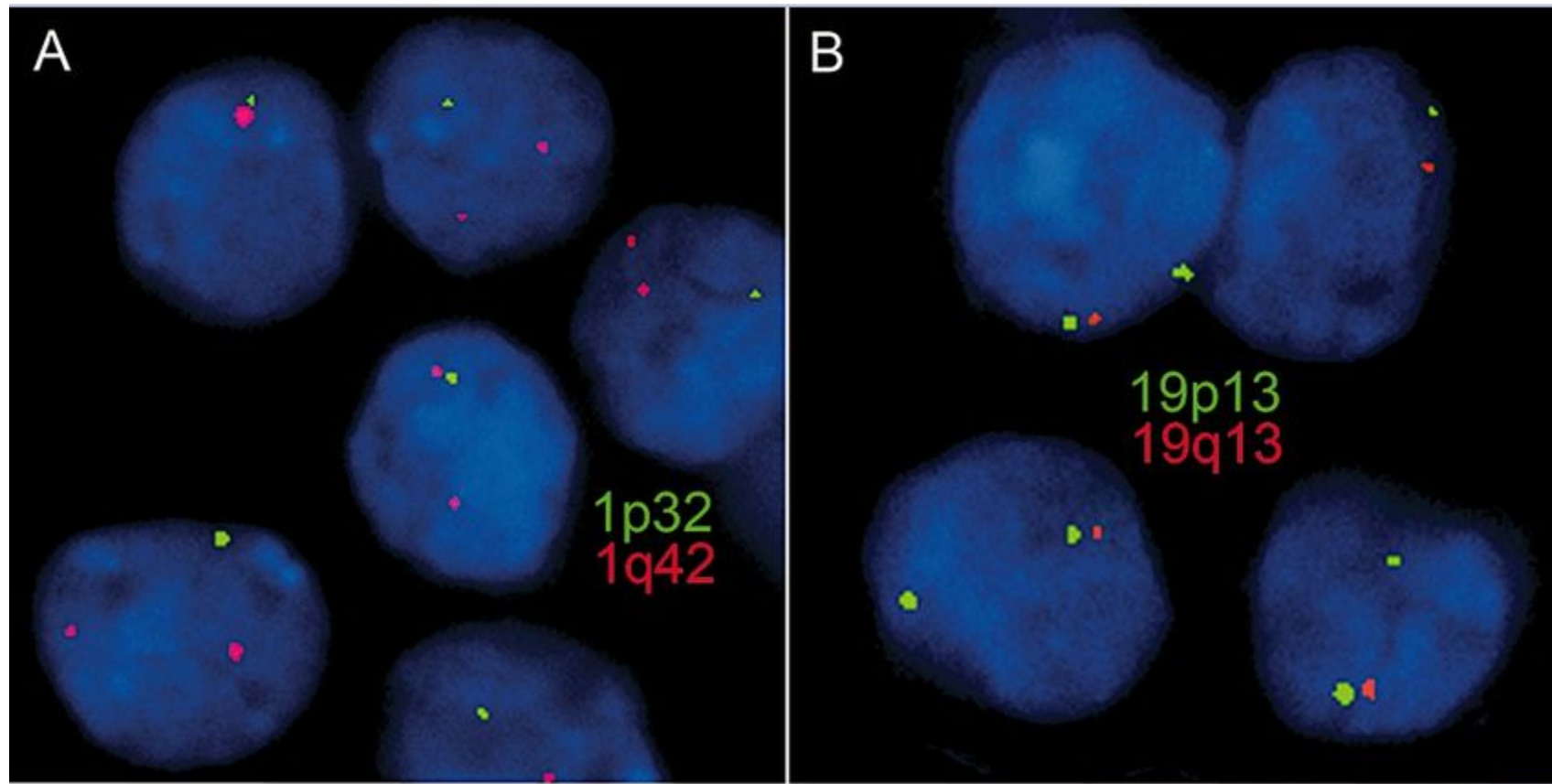
1p19q co-deletion



1p19q co-deletion in gliomas occurs through an unbalanced whole-arm translocation between chromosomes 1 and 19 [t(1;19)(q10;p10)].

It is hypothesised that translocation creates two derivative chromosomes and is followed by loss of the derivative chromosome containing 1p and 19q [+]

1p19q codeletion in oligodendrogliomas via fluorescence in situ hybridization (FISH)



Oligodendroglioma WHO Grade II/ Anaplastic oligodendroglioma WHO Grade III

IDH-mutant and 1p/19q-codeleted

Иммуногистохимия на мутантный протеин
R132H IDH1

Секвенирование 132 кодона *IDH1*

Секвенирование 172 кодона *IDH2*

Коделеция 1p/19q

NOS

Проведение молекулярно-
генетического анализа невозможно

Отрицательные результаты
молекулярно-генетического анализа
исследования



Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours

- Diffuse astrocytoma, IDH-mutant
 - Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant
 - Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype
 - Diffuse astrocytoma, NOS

 - Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant
 - Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype
 - Anaplastic astrocytoma, NOS

 - Glioblastoma, IDH-wildtype
 - Giant cell glioblastoma
 - Gliosarcoma
 - Epithelioid glioblastoma
 - Glioblastoma, IDH-mutant
 - Glioblastoma, NOS
-
- ▶ Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant

Oligoastrocytoma, NOS WHO Grade II/ Anaplastic oligoastrocytoma, NOS WHO Grade III

Acta Neuropathol (2014) 128:551–559

DOI 10.1007/s00401-014-1326-7

ORIGINAL PAPER

Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma

Felix Sahm · David Reuss · Christian Koelsche · David Capper · Jens Schittenhelm · Stephanie Heim · David T. W. Jones · Stefan M. Pfister · Christel Herold-Mende · Wolfgang Wick · Wolf Mueller · Christian Hartmann · Werner Paulus · Andreas von Deimling

Из 43 случаев олигоастроцитом после молекулярно-генетического анализа диагноз подтвердился только у одного пациента



Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours

- Diffuse astrocytoma, IDH-mutant
 - Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant
- Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype
- Diffuse astrocytoma, NOS

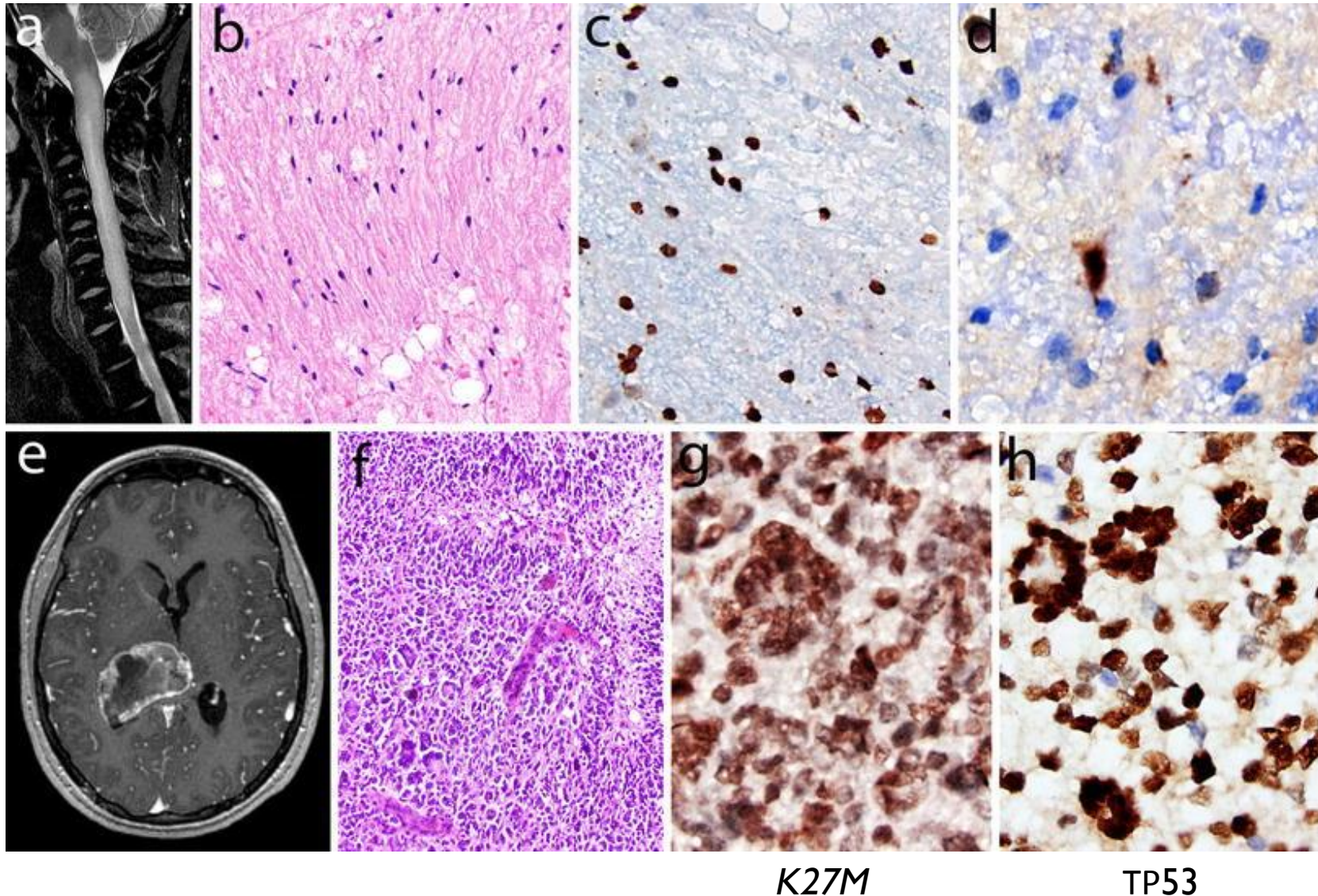
- Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant
- Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype
- Anaplastic astrocytoma, NOS

- Glioblastoma, IDH-wildtype
 - Giant cell glioblastoma
 - Gliosarcoma
 - Epithelioid glioblastoma
- Glioblastoma, IDH-mutant
- Glioblastoma, NOS

-
- ▶ **Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant**

**Diffuse midline glioma, H3
K27M-mutant WHO Grade
IV**

- Встречается, в основном, среди детей
- Мутация гистона H3 гена *H3F3A* или реже гена *HIST1H3B*
- Диффузный рост
- Локализация: таламус, ствол (особенно мост), спинной мозг



+

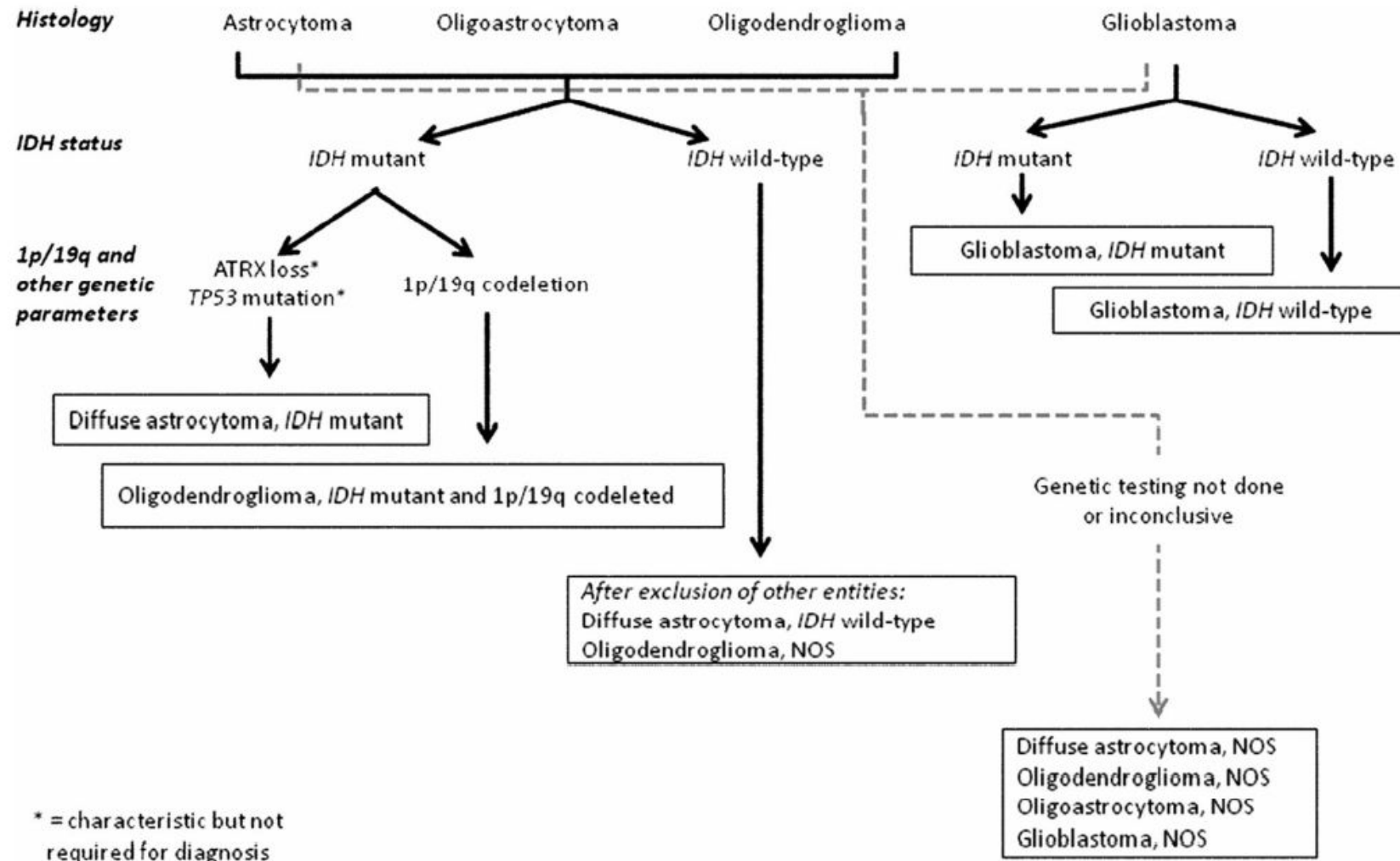
Глиоматоз головного мозга

- Исключен из классификации ВОЗ 2016 года как отдельный вид опухоли
- На настоящий момент считается скорее характером роста опухоли, который может наблюдаться у различных глиом, включая IDH-mutant астроцитомы и олигодендроглиомы и IDH-wildtype глиобластомы



Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours

Алгоритм постановки диагноза.



Other astrocytic tumours

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

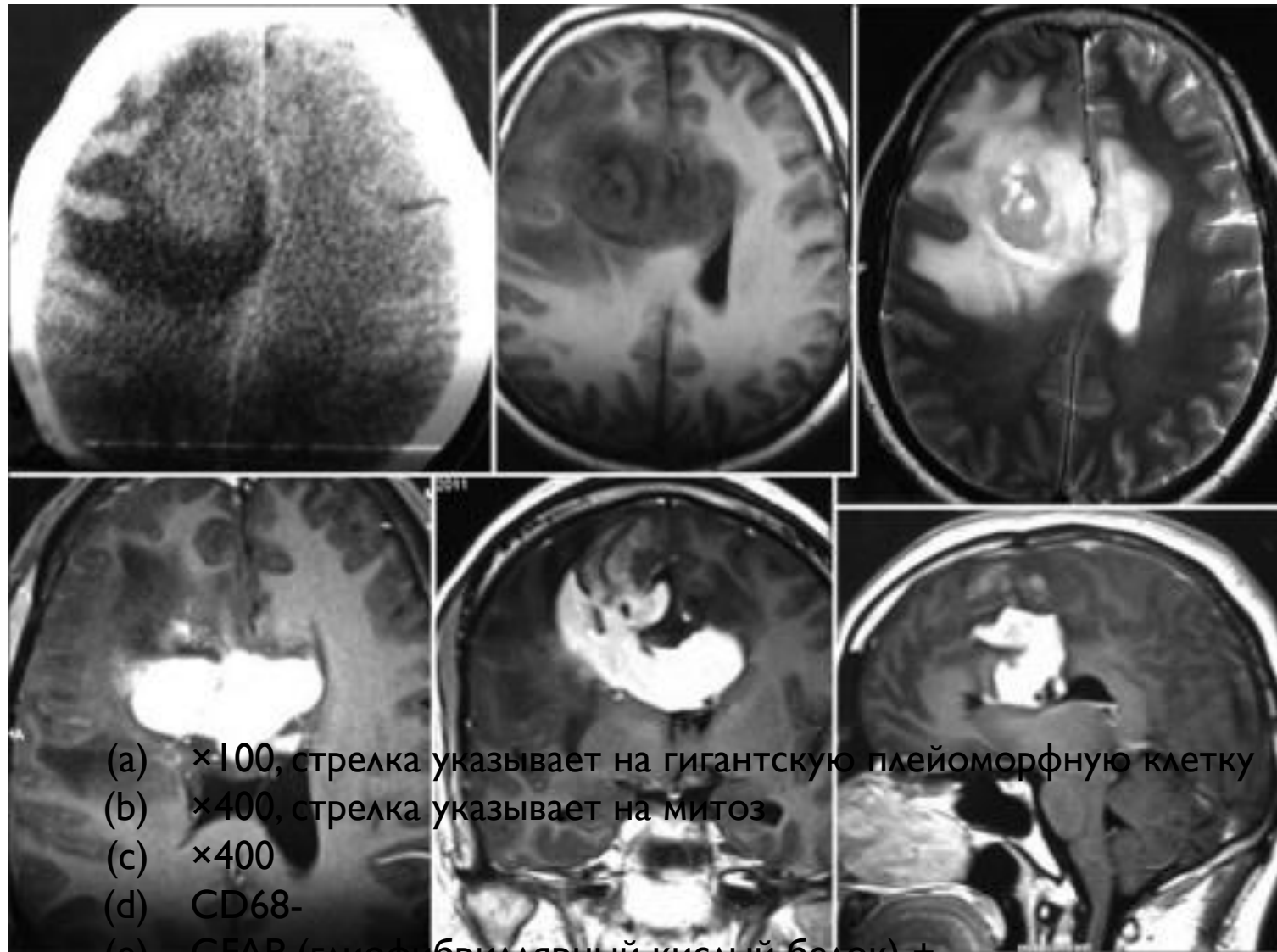


Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma WHO Grade III

Предыдущее название:
плейоморфная ксантоастроцитома с
анапластическим компонентом

Гистологические критерии:

1. Пять или более митозов в 10 полях зрения
2. Участки некроза

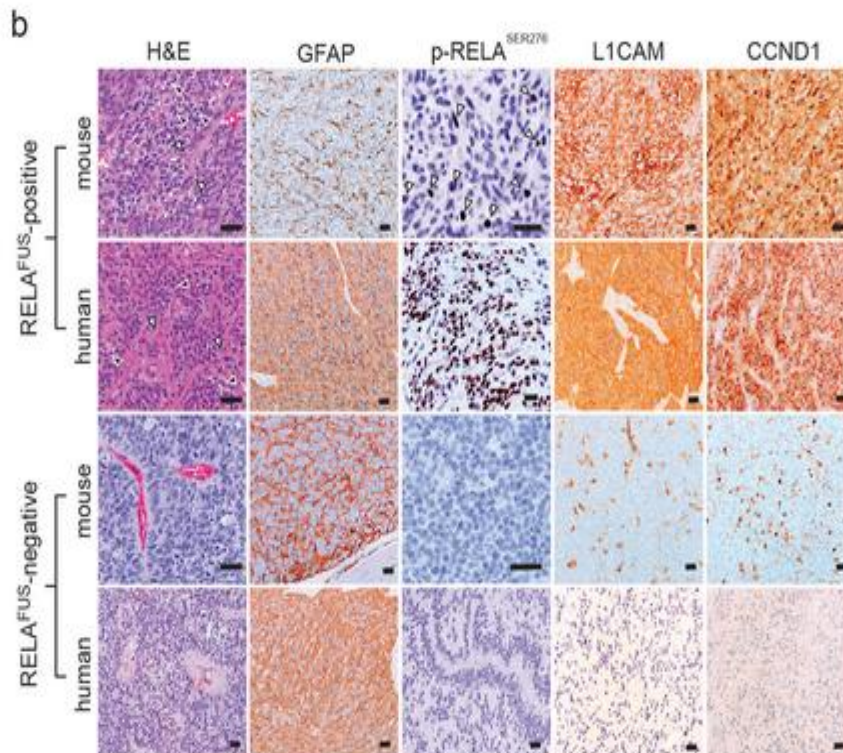
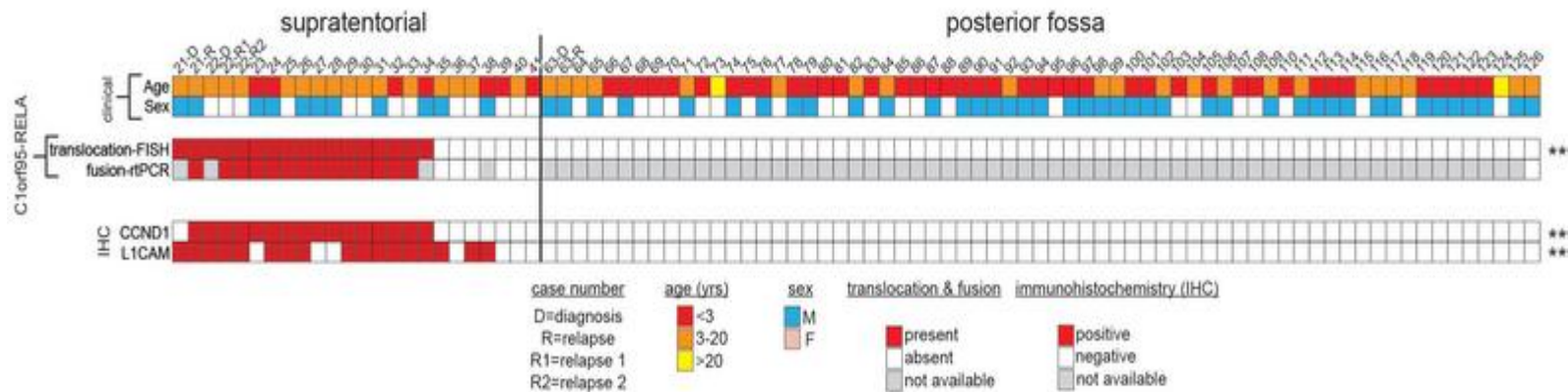


- (a) ×100, стрелка указывает на гигантскую плейоморфную клетку
(b) ×400, стрелка указывает на митоз
(c) ×400
(d) CD68-
(e) GFAP (глиофибрилярный кислый белок) +

Ependymal tumours

- Subependymoma
- Myxopapillary ependymoma
- Ependymoma
 - Papillary ependymoma
 - Clear cell ependymoma
 - Tanycytic ependymoma
 - ~~□ Cellular ependymoma~~
- *Ependymoma, RELA fusion—positive*
- Anaplastic ependymoma





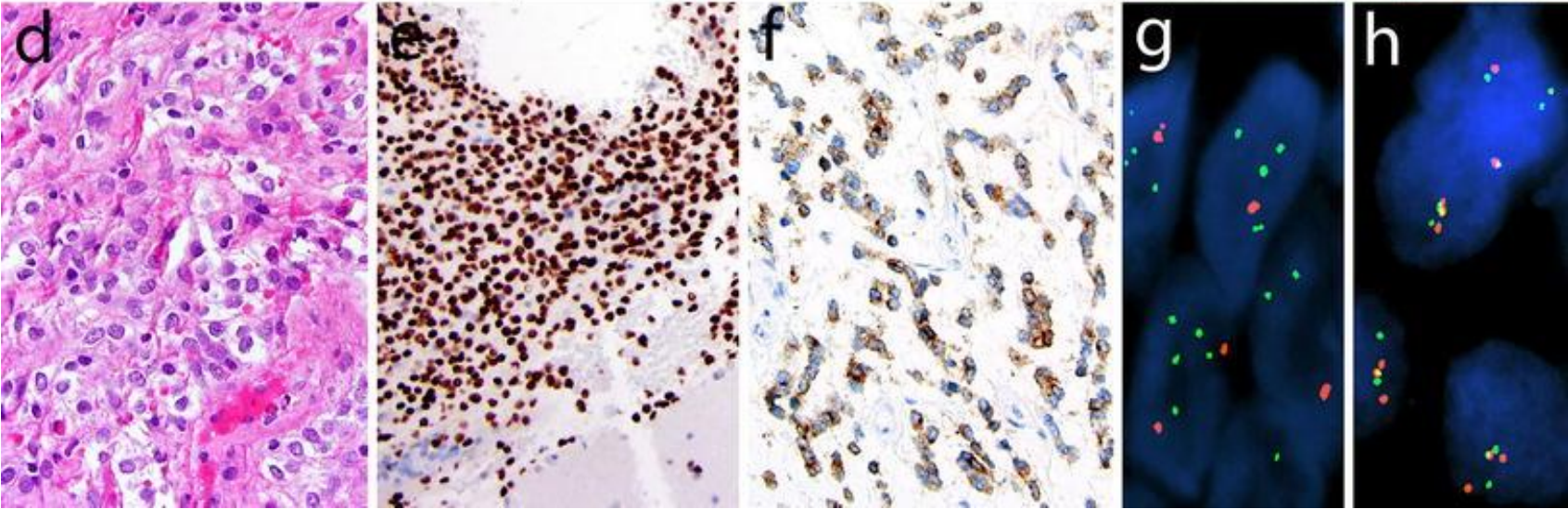
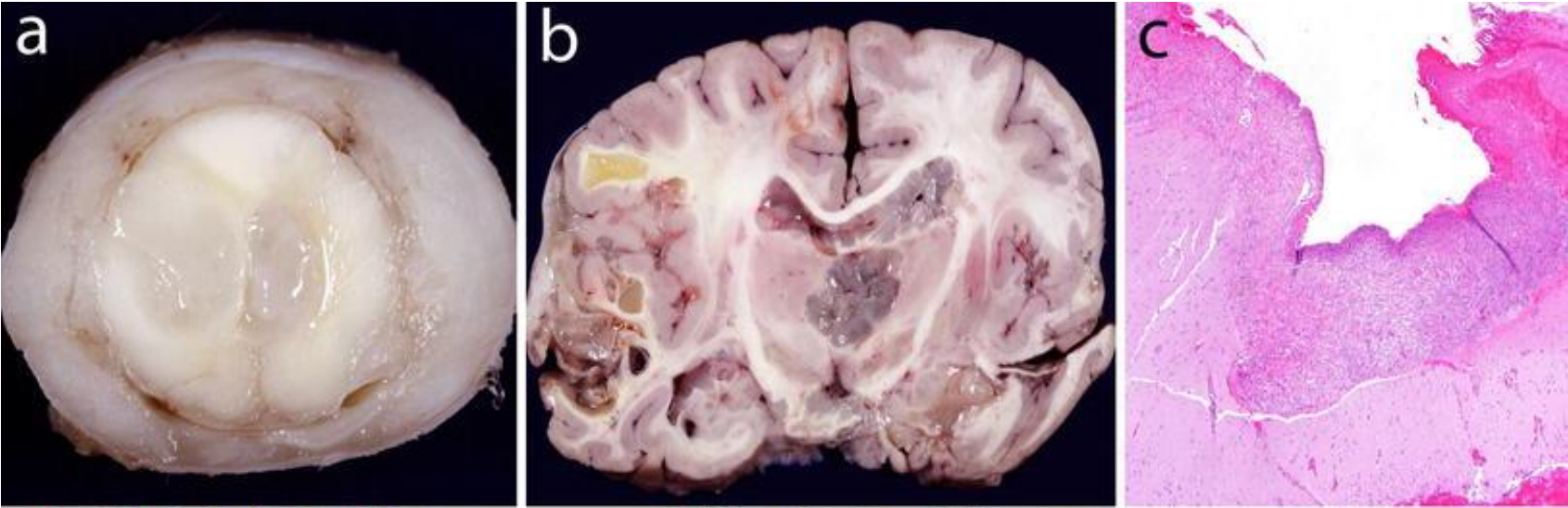
Ependymoma, RELA fusion—positive WHO Grade II or III

- Большая часть супратенториальных опухолей детей
- Экспрессия L1CAM обсуждается как потенциальный маркер для данной формы
- Members of the nuclear factor- κ B (NF- κ B) family of transcriptional regulators are central mediators of the cellular inflammatory response. *RELA* is the principal effector of canonical NF- κ B signalling.

Neuronal and mixed neuronal-glial tumours

- Dysembryoplastic neuroepithelial tumour
- Gangliocytoma
- Ganglioglioma
- Anaplastic ganglioglioma
- Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)
- Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma
- Papillary glioneuronal tumour
- Rosette-forming glioneuronal tumour
- ▮ *Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour*
- Central neurocytoma
- Extraventricular neurocytoma
- Cerebellar liponeurocytoma
- Paraganglioma





OLIG2

синаптофизин

1p deletion

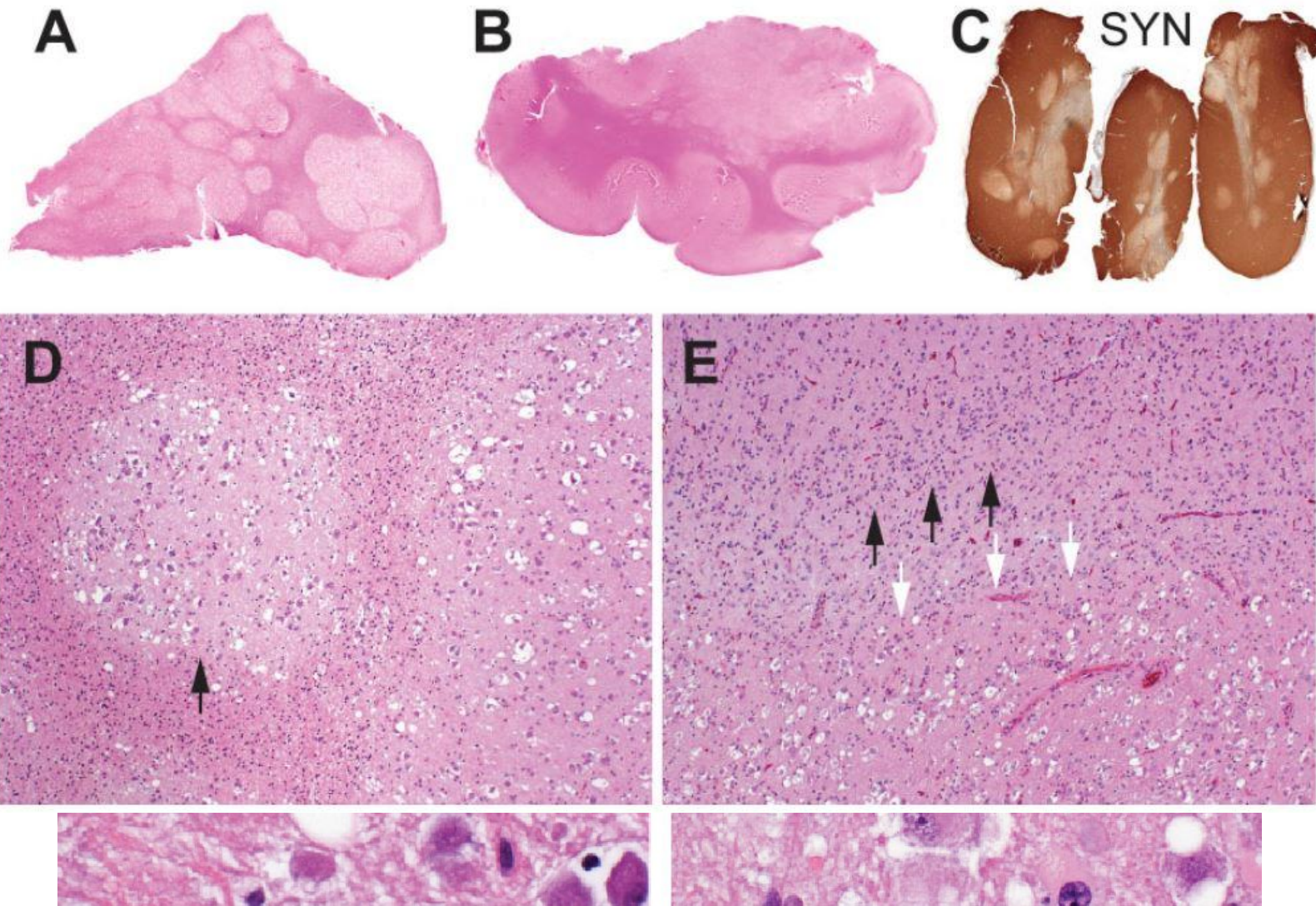
BRAF

Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour

- ✓ Чаще встречается у детей или подростков
- ✓ Гистологическая картина сходна с олигодендроглиомами: мономорфные светлые клетки (d)
- ✓ OLIG2 и S-100 позитивны, часть экспрессирует синаптофизин
- ✓ Обычно с BRAF fusions, делециями 1p (+/- 19q)
- ✓ Мутации IDH отсутствуют

g – 1p – красный сигнал, 1q – зеленый
 h – BRAF – красный, KIAA1549 - зеленый



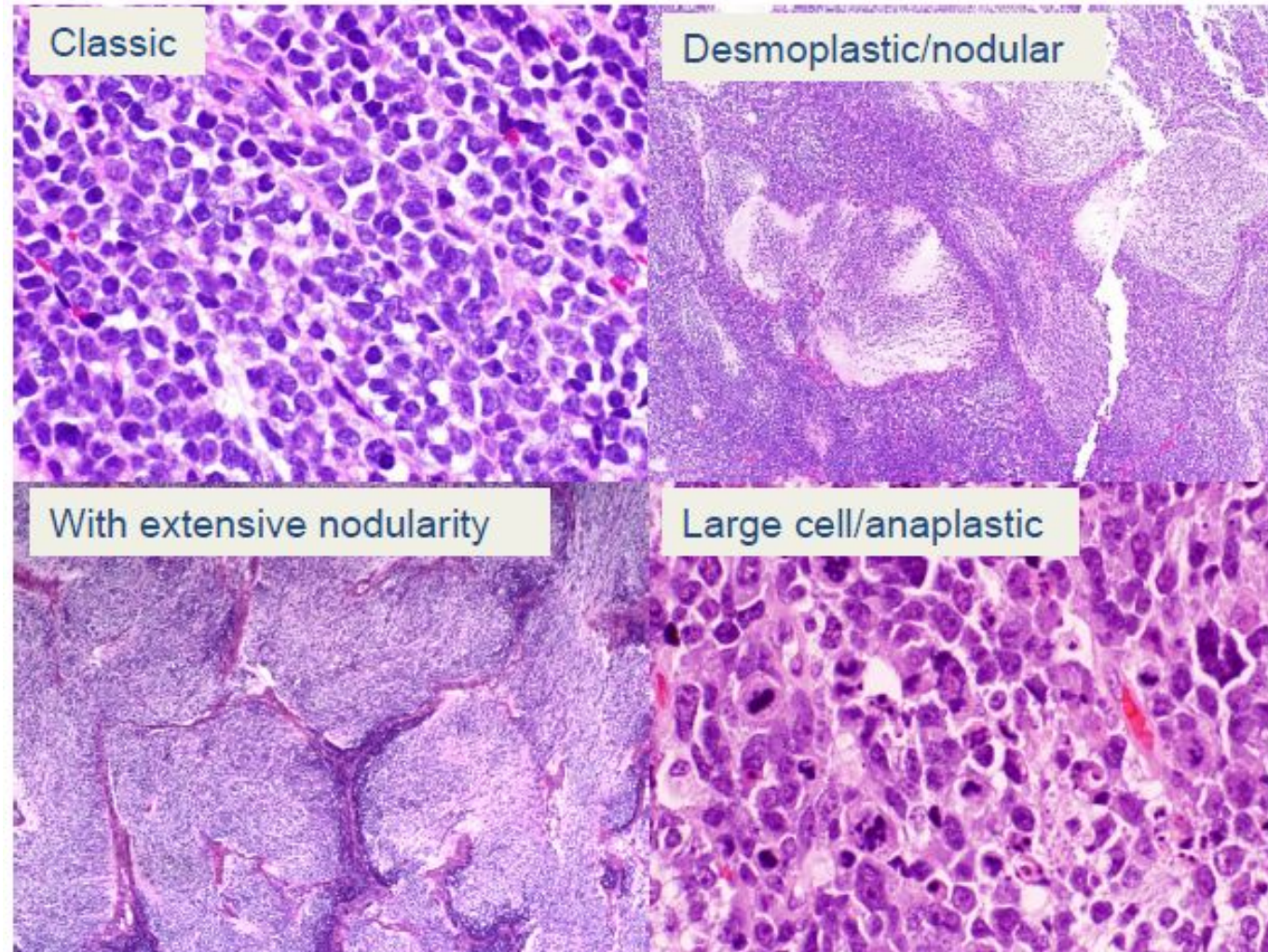


Multinodular and vacuolated pattern

Множественные узлы опухоли с заметной вакуолизацией

Дифференцировка клеток по типу глии и/или нейрональной ткани

Embryonal tumours. Medulloblastomas



Embryonal tumours. Medulloblastomas


	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Age at presentation	Childhood	Infancy; adulthood	Childhood	Childhood
Pathology	Classic	Desmoplastic/ nodular	Large cell/ anaplastic; classic	Classic; Large cell anaplastic
Prognosis	Very good >90% long-term survival	Good to intermediate	Poor	Intermediate
Genetics	CTNNB1 (β -catenin) mutations; monosomy 6; APC germline mutations (Turcot syndrome)	PTCH gene mutation (germline PTCH mutation=Gorlin syndrome); 9q deletion	MYC amplification	CDK6 amplification; isochromosome 17q; loss of X chromosome
Immunos	Nuclear β -catenin staining; DKK1 positive	GAB1 positive, SFRP1 positive		KCNA1
% of all medullas	7-8%	28-32%	26-27%	34-38%
Treatment	? therapy de-escalation	Can treat with smoothened (SMO) inhibitors		

Embryonal tumours. Medulloblastomas

Medulloblastomas, genetically defined

- Medulloblastoma, WNT-activated
- Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant
- Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype
- Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH
 - Medulloblastoma, group 3
 - Medulloblastoma, group 4

Medulloblastomas, histologically defined

- Medulloblastoma, classic
 - Medulloblastoma, desmoplastic/nodular
 - Medulloblastoma with extensive nodularity
 - Medulloblastoma, large cell / anaplastic
 - Medulloblastoma, NOS
-
- 

Корреляция между генетическим профилем, морфологической картиной и прогнозом для пациента.

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



Other Embryonal tumours

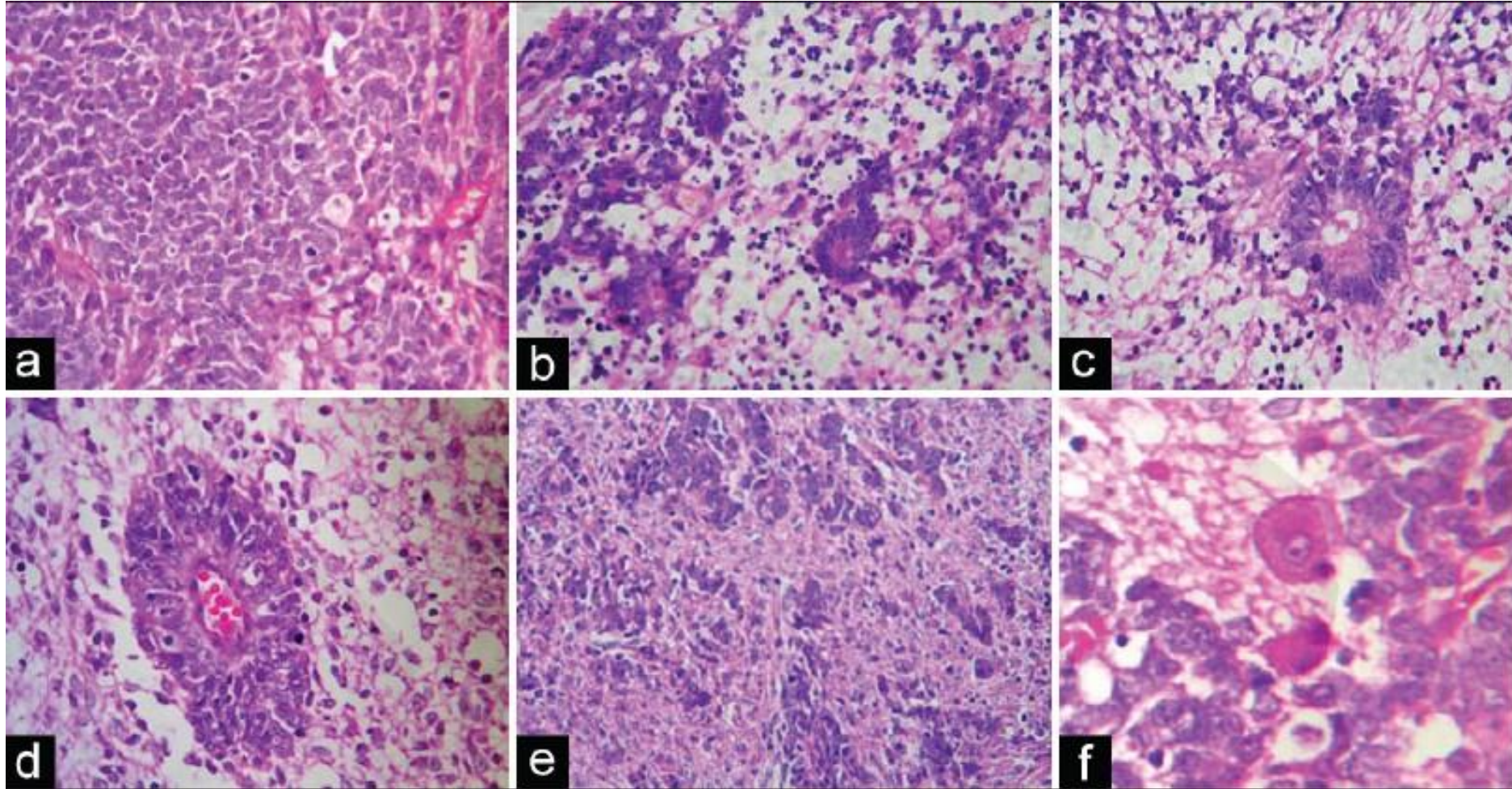
- ▣ *Embryonal tumour with multilayered rosettes, CI9MC-altered*
 - ▣ *Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS*

 - ▣ Medulloepithelioma
 - ▣ CNS neuroblastoma
 - ▣ CNS ganglioneuroblastoma
 - ▣ *CNS embryonal tumour, NOS*

 - ▣ Atypical teratoid/rhabdoid tumour
 - ▣ *CNS embryonal tumour with rhabdoid features*
-



Embryonal tumour with multilayered rosettes

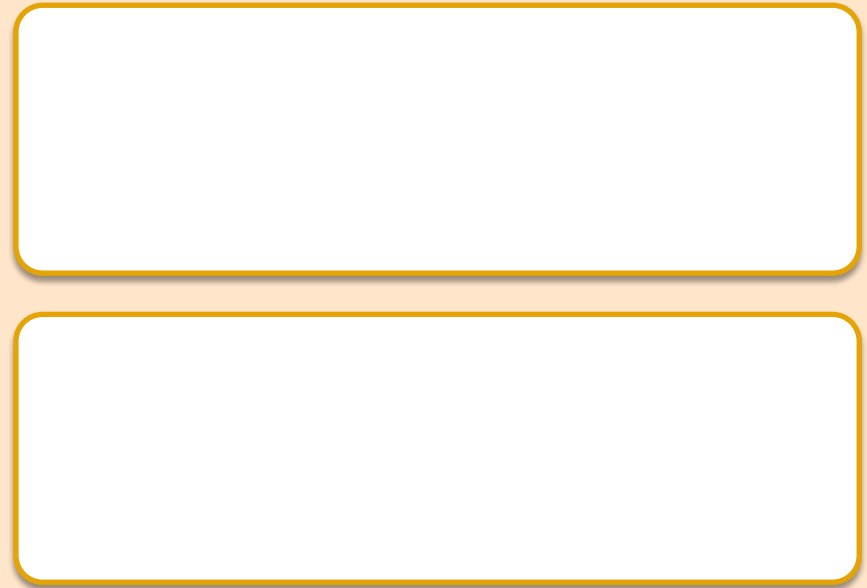


Embryonal tumour with multilayered rosettes

CI9MC-altered



NOS



Other Embryonal tumours

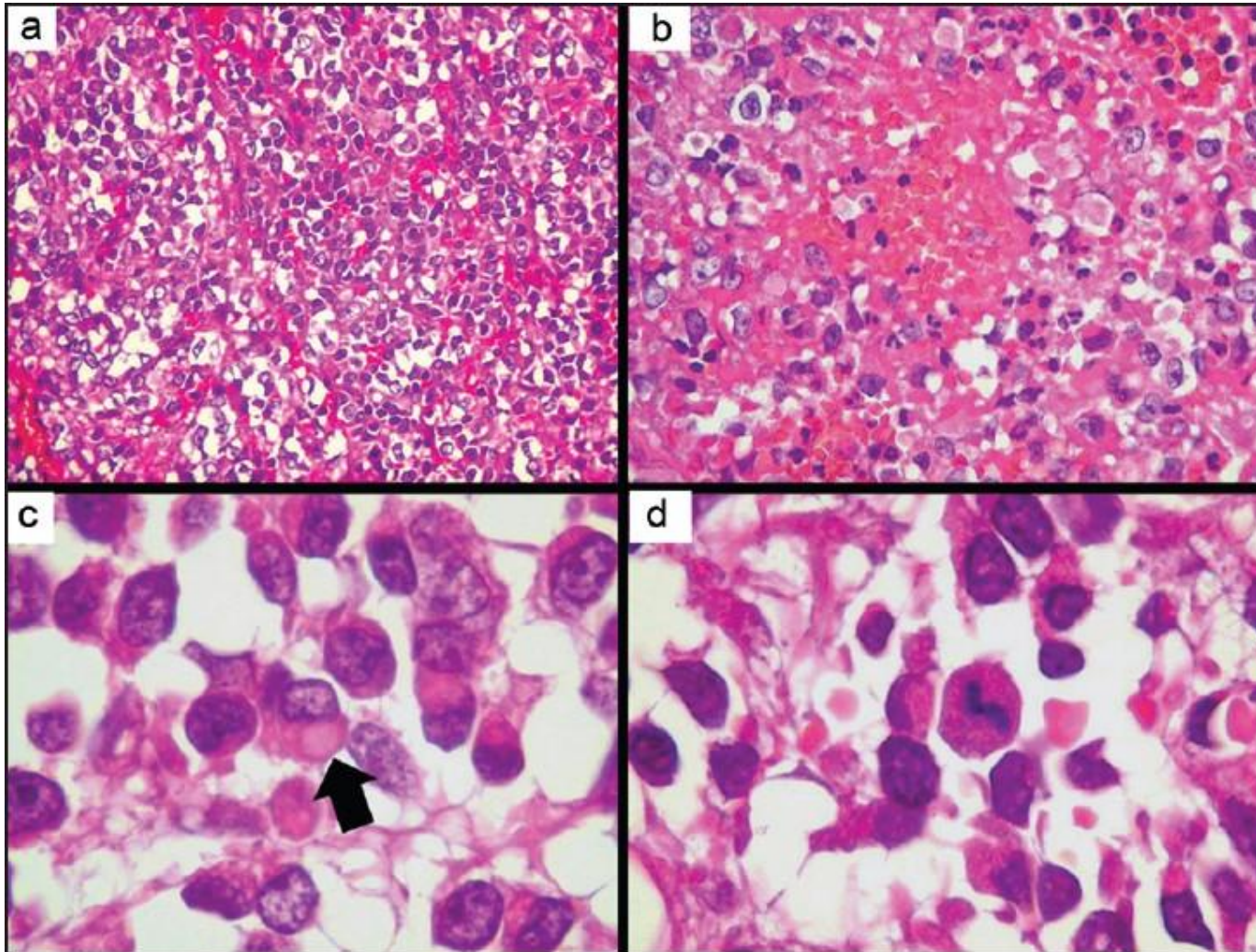
- ▣ *Embryonal tumour with multilayered rosettes, CI9MC-altered*
 - ▣ *Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS*

 - ▣ Medulloepithelioma
 - ▣ CNS neuroblastoma
 - ▣ CNS ganglioneuroblastoma
 - ▣ *CNS embryonal tumour, NOS*

 - ▣ **Atypical teratoid/rhabdoid tumour**
 - ▣ ***CNS embryonal tumour with rhabdoid features***
-



Atypical teratoid/rhabdoid tumour CNS embryonal tumour with rhabdoid features



Atypical teratoid/rhabdoid tumour

CNS embryonal tumour with rhabdoid features

**Atypical teratoid/rhabdoid
tumour**



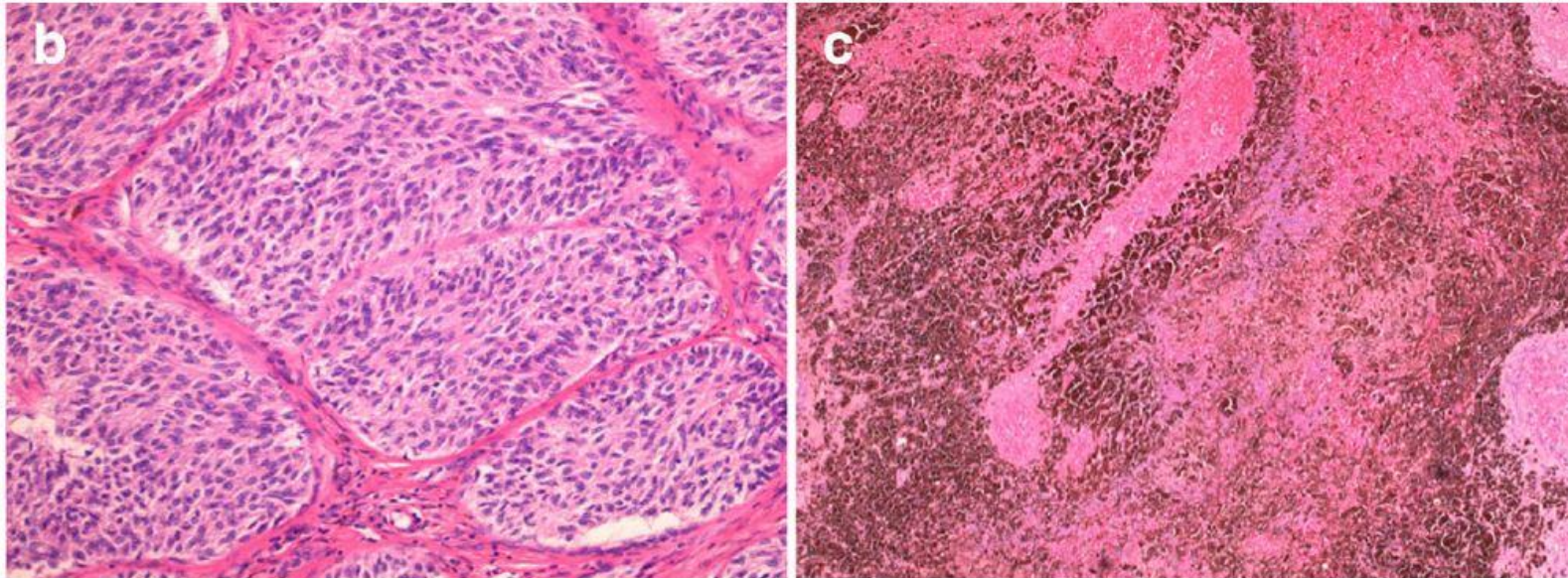
**CNS embryonal tumour
with rhabdoid features**



Tumours of the cranial and paraspinal nerves

- Schwannoma
 - Cellular schwannoma
 - Plexiform schwannoma
 - *Melanotic schwannoma*
 - Neurofibroma
 - Atypical neurofibroma
 - Plexiform neurofibroma
 - Perineurioma
 - *Hybrid nerve sheath tumours*
 - Malignant peripheral nerve sheath tumour
 - *Epithelioid MPNST*
 - *MPNST with perineurial differentiation*
-





Melanotic schwannoma

Встречается редко, в литературе описано около 20 случаев.

Чаще всего поражает корешки спинномозговых нервов, но может наблюдаться и в других локализациях.

В некоторых случаях ассоциирована с комплексом Карни и геном *PRKARIA*

Tumours of the cranial and paraspinal nerves

- Schwannoma
 - Cellular schwannoma
 - Plexiform schwannoma
 - *Melanotic schwannoma*
 - Neurofibroma
 - Atypical neurofibroma
 - Plexiform neurofibroma
 - Perineurioma
 - *Hybrid nerve sheath tumours*
 - Malignant peripheral nerve sheath tumour
 - *Epithelioid MPNST*
 - *MPNST with perineurial differentiation*
-



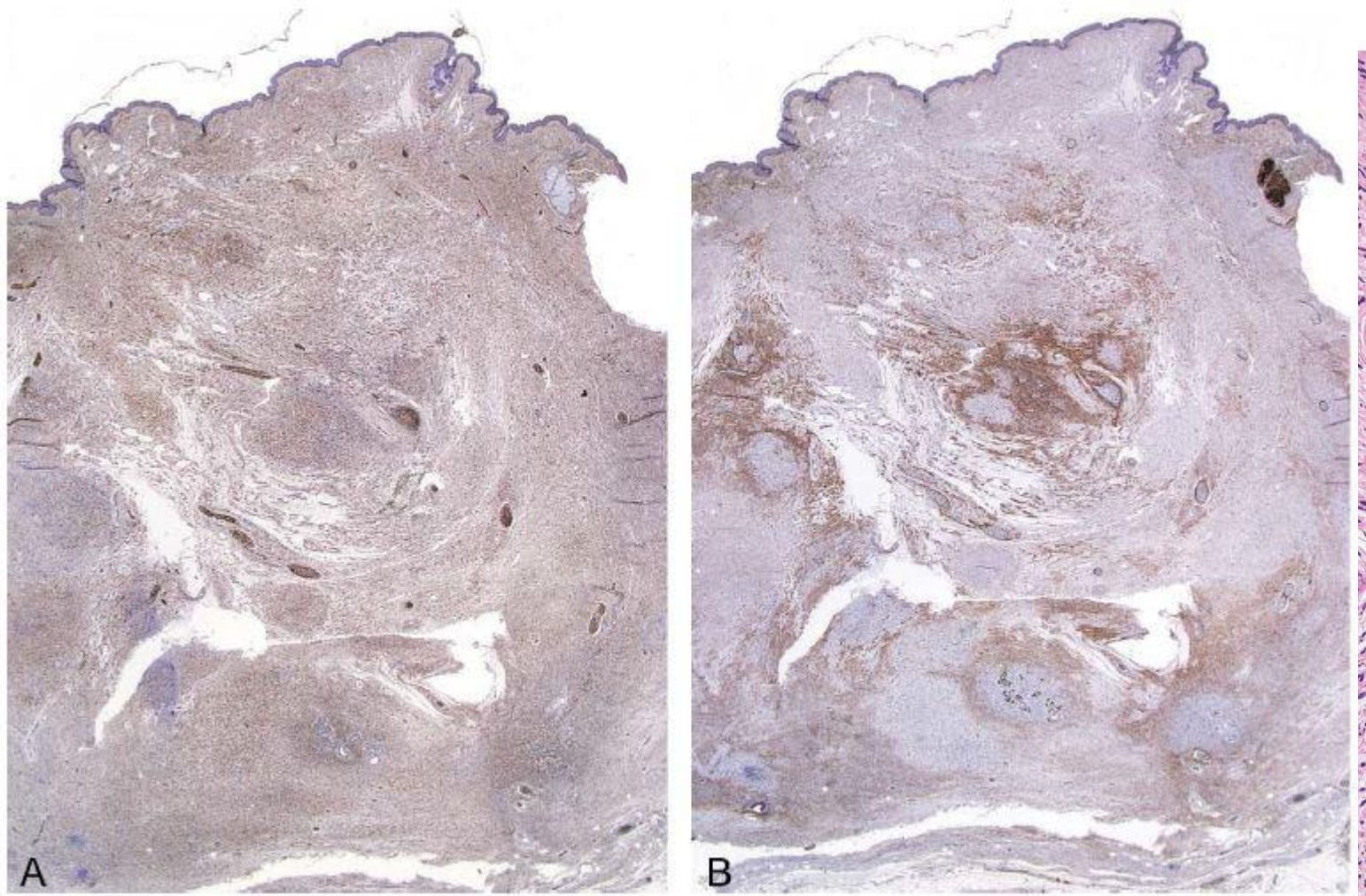


FIGURE 4. The lesion appears as plexiform neurofibroma on a scanning (A) and close-up (B) magnification (case 1).

Hybrid nerve sheath tumours

Представляет собой не один вид, а скорее целую группу опухолей, так как возможны различные комбинации.

На рисунке представлена опухоль с нейрофиброматозным и периневральным компонентами.

A - Immunohistochemical staining for S-100 protein

B - Immunohistochemical staining for EMA

Tumours of the cranial and paraspinal nerves

- Schwannoma
 - Cellular schwannoma
 - Plexiform schwannoma
 - *Melanotic schwannoma*
 - Neurofibroma
 - Atypical neurofibroma
 - Plexiform neurofibroma
 - Perineurioma
 - *Hybrid nerve sheath tumours*
 - Malignant peripheral nerve sheath tumour
 - *Epithelioid MPNST*
 - *MPNST with perineurial differentiation*
-



Malignant peripheral nerve sheath tumour variants

Epithelioid MPNST

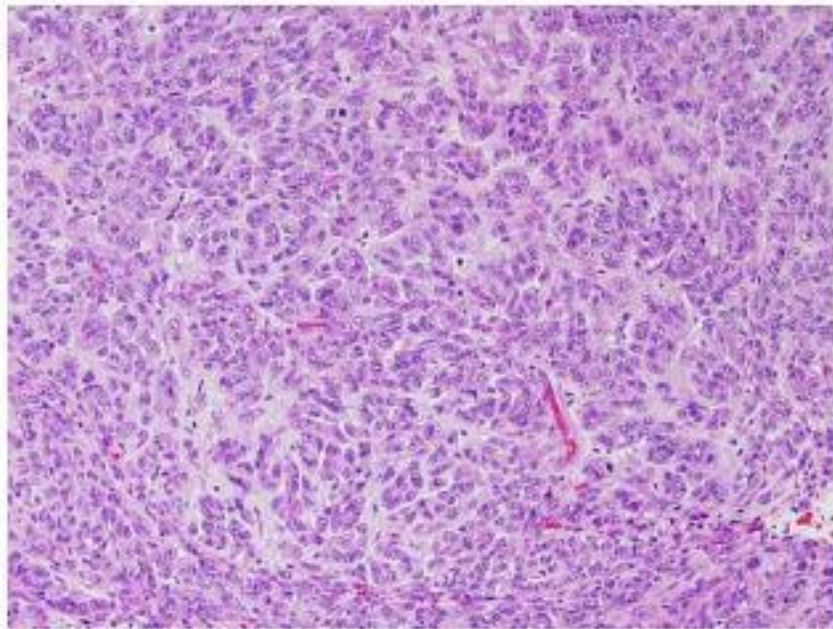


FIGURE 3. Tumor cells were arranged in nests or cords associated with a fibromyxoid stroma in most cases.

MPNST with perineurial differentiation



Meningiomas

- Meningioma
- Meningothelial meningioma
- Fibrous meningioma
- Transitional meningioma
- Psammomatous meningioma
- Angiomatous meningioma
- Microcystic meningioma
- Secretory meningioma
- Lymphoplasmacyte-rich meningioma
- Metaplastic meningioma
- Chordoid meningioma
- Clear cell meningioma
- Atypical meningioma
- Papillary meningioma
- Rhabdoid meningioma
- Anaplastic (malignant) meningioma



Atypical (WHO grade II) meningiomas are characterised histologically by

2007 год

- 4 to 19 mitoses per ten high-power fields
- 3 or more of the following 5 histologic features:
 - *necrosis*
 - *sheet-like growth*
 - *small cell change*
 - *increased cellularity*
 - *prominent nucleoli*

2016 год

- 4 to 19 mitoses per ten high-power fields
- 3 or more of the following 5 histologic features:
 - *necrosis*
 - *sheet-like growth*
 - *small cell change*
 - *increased cellularity*
 - *prominent nucleoli*
 - **direct invasion into brain parenchyma**

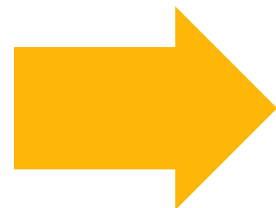
Mesenchymal, non-meningothelial tumours

- ▣ *Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma*
 - ▣ *Grade 1*
 - ▣ *Grade 2*
 - ▣ *Grade 3*
 - ▣ Haemangioblastoma
 - ▣ Haemangioma
 - ▣ Epithelioid haemangiopericytoma
 - ▣ Angiosarcoma
 - ▣ Kaposi sarcoma
 - ▣ Ewing sarcoma / PNET
 - ▣ Lipoma
 - ▣ Angiolipoma
 - ▣ Hibernoma
 - ▣ Liposarcoma
 - ▣ Desmoid-type fibromatosis
 - ▣ Myofibrosarcoma
 - ▣ Inflammatory myofibroblastic tumour
 - ▣ Benign fibrous histiocytoma
 - ▣ Fibrosarcoma
-
- ▣ Undifferentiated pleomorphic sarcoma/malignant fibrous histiocytoma
 - ▣ Leiomyoma

Солитарная фиброзная опухоль твердой мозговой оболочки / Гемангиоперицитомы

2007 год

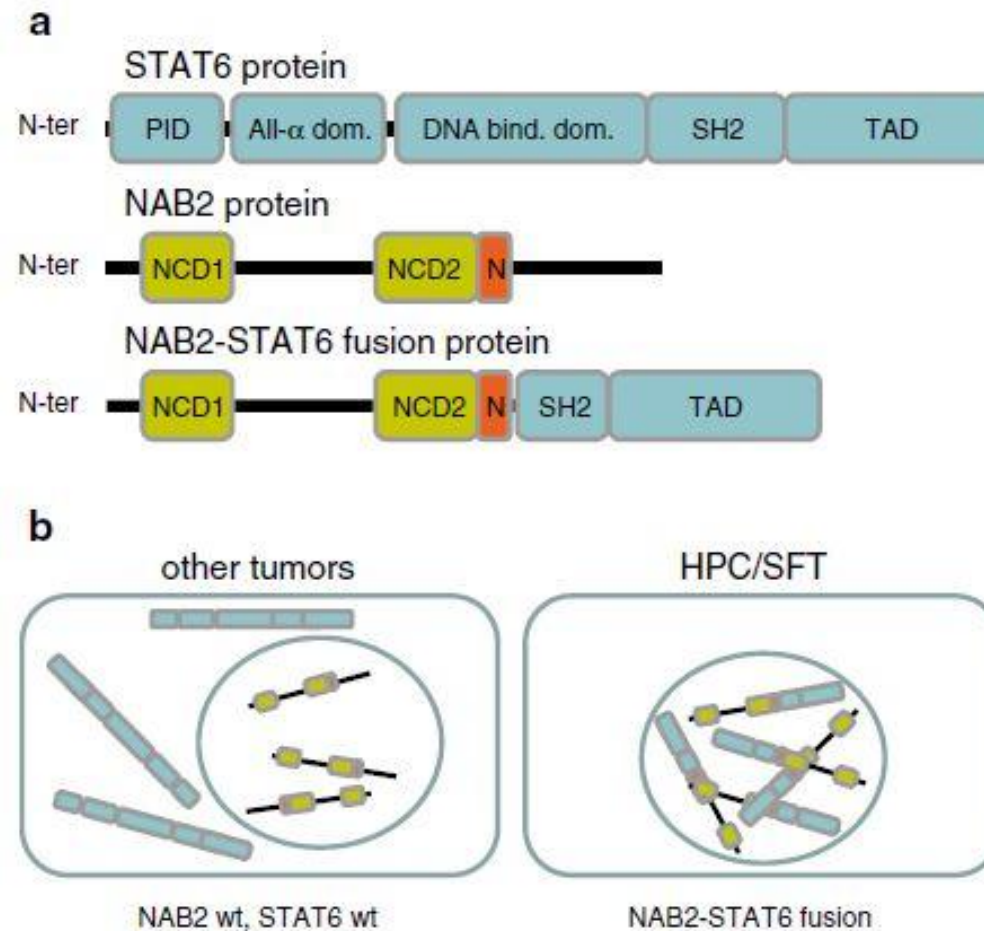
- Солитарная фиброзная опухоль WHO Grade I
- Гемангиоперицитомы WHO Grade II
- Анапластическая гемангиоперицитомы WHO Grade III



2016 год

- Солитарная фиброзная опухоль / Гемангиоперицитомы
 - WHO Grade I
 - WHO Grade II
 - WHO Grade III

Солитарная фиброзная опухоль твердой мозговой оболочки / Гемангиоперицитома



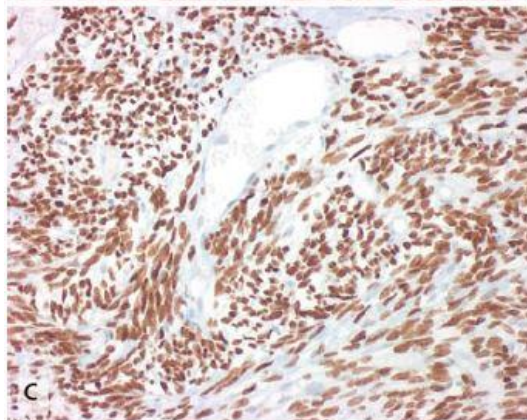
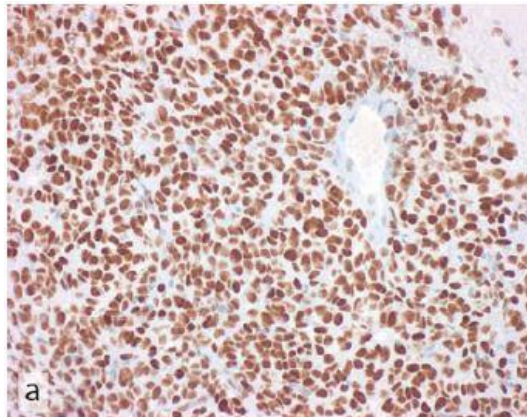
► Leonille Schweizer et al. Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the *NAB2-STAT6* fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol*, 2013; 125:651–658

Солитарная фиброзная опухоль твердой мозговой оболочки / Гемангиоперицитома

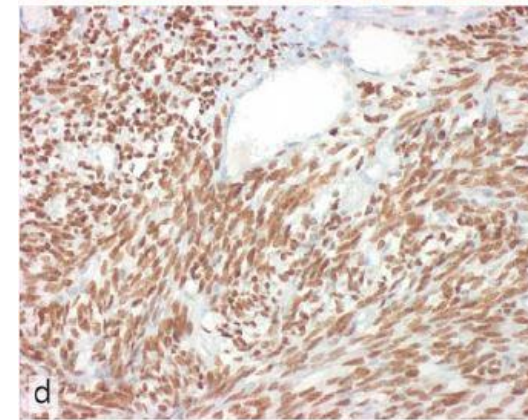
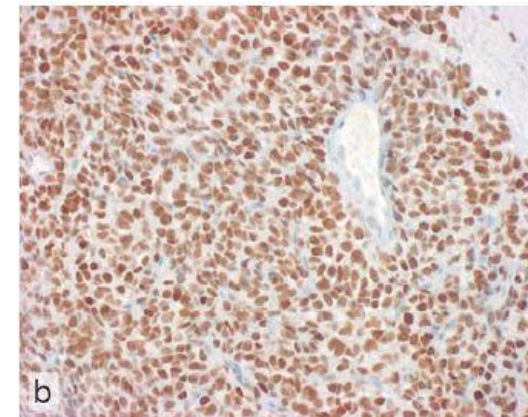
NAB2

STAT6

HPC



HPC



SFT

SFT

► Leonille Schweizer et al. Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the *NAB2-STAT6* fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol*, 2013; 125:651–658

Ключевые моменты

- 1. Мы перешли в эру постановки диагноза с помощью молекулярной генетики
- 2. Обязательно определение молекулярного типа глиом (IDH-mutant или IDH-wildtype, а также наличие 1p/19q коделеции при гистологической картине олигодендроглиомы)
- 3. Молекулярный профиль опухоли помогает нам лучше определять прогноз, выбирать тактику лечения и разрабатывать таргетную терапию



Спасибо за внимание!

□ Основной источник по изменениям в классификации:

Acta Neuropathol
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. Cavenee⁷ · Hiroko Ohgaki⁸ ·
Otmar D. Wiestler⁹ · Paul Kleihues¹⁰ · David W. Ellison¹¹

Остальные источники указаны в нижней части слайда

