

Update diagnostiky nádorov CNS podľa WHO klasifikácie 2016

# Diagnostika gliómov u dospelých a non-gliálne nádory

Marián Švajdler



# WHO CNS 2016

- Formálne sa nejedná o nové (t.j. 5.) vydanie, ide o významnú revíziu predchádzajúceho štvrtého vydania
- Hlavnou motiváciou na revíziu klasifikácie sú výrazné pokroky v oblasti molekulovej patológie, ktoré významne prispeli k lepšiemu poznaniu onkogenézy množstva nádorov CNS
- viaceré jednotky sú teraz definované na základe kombinácie morfológických a genetických charakteristík – tzv. **INTEGROVANÁ MORFOLOGICKO-GENETICKÁ KLASIFIKÁCIA**
- historicky prvá histologicko-genetická klasifikácia nádorov CNS

# WHO CNS 2016

- používanie genetických informácií by malo viesť
  - k presnejšej a objektívnejšej klasifikácii niektorých typov nádorov
  - lepšej prognostickej stratifikácii
  - k detekcii potenciálnych terapeutických cieľov
- používanie novej klasifikácie by malo slúžiť pri dizajnovaní a hodnotení úspešnosti klinických štúdií s konvenčnými ako aj experimentálnymi typmi liečby a zlepšiť prežívanie pacientov s primárnymi nádormi CNS
- WHO 2016 **bohužiaľ neadresuje metodiku, presné algoritmy...**
  - napr. ako vyšetriť 1p/19q: FISH versus MLPA....

# Názvoslovie

- podobné názvosloviu nádorov hematopoetického systému, kde k integrácii genetických informácií do klasifikácie došlo už dávnejšie
  - napr. Anaplastický astrocytóm, IDH-mutovaný, Meduloblastóm, SHH-aktivovaný
- pre niektoré nádory existuje formálna kategória „**wildtype**“ (napr. GBM, IDH-wildtype) – ak vyšetrenie bolo vykonané a je negatívne
- vo väčšine prípadov však dodatok „wildtype“ nie je možný a nádory, v ktorých ani po dôkladnom vyšetrení nie je dokázaná diagnostická mutácia sú klasifikované ako NOS („**not otherwise specified**“)
- **dodatok NOS** neoznačuje nozologickú jednotku, ale vyjadruje to, že patológ nemá dostatok informácií na presnejšiu klasifikáciu
  - možno teda použiť aj v prípade, ak príslušné genetické vyšetrenie nie je dostupné, nie je možné pre malé množstvo tkaniva, alebo je výsledok neinterpretovateľný

CORRESPONDENCE



## cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC)

David N. Louis<sup>1</sup> · Pieter Wesseling<sup>2,3,4</sup> · Werner Paulus<sup>5</sup> · Caterina Giannini<sup>6</sup> · Tracy T. Batchelor<sup>7</sup> · J. Gregory Cairncross<sup>8</sup> · David Capper<sup>9,10</sup> · Dominique Figarella-Branger<sup>11</sup> · M. Beatriz Lopes<sup>12</sup> · Wolfgang Wick<sup>13</sup> · Martin van den Bent<sup>14</sup>

Dodatok NEC môže byť použitý v situácii, ak nevyhnutné genetické vyšetrenie bolo urobené, výsledok je k dispozícii, ale aj tak neumožňuje špecifickú WHO dignózu

Typickým prípadom je ak je nezhoda medzi histologickým typom a imunohistochemickým/genetickým vyšetrením, alebo ak sa objaví nová entita, zatiaľ neklasifikovaná vo WHO...

Napr. grade II difúzny astrocytóm s mutáciou BRAF V600E...

# KLASIFIKÁCIA DIFÚZNYCH ASTROCYTÓMOV A OLIGODENDROGLIÓMOV

- Zásadnou konceptuálnou zmenou je nové usporiadanie skupín gliových nádorov
- V novej klasifikácii sú v rámci jednej skupiny **spoločne klasifikované všetky difúzne infiltrujúce gliómy**, t.j. astrocytómy spolu s ODG a miznúcou jednotkou oligoastrocytóm
- Týmto bola vytvorená pomerne homogénna skupina nádorov, v ktorej vyšetrenie relatívne malého panelu markerov umožňuje spoľahlivú klasifikáciu a prognostickú stratifikáciu
- Astrocytómy, ktoré rastú ohraničene, nemajú *IDH* mutácie a majú často alterácie zahrňajúce gén *BRAF* (PA/pilomyxoidný astrocytóm, PXA) alebo *TSC1/2* (SEGA) sú klasifikované samostatne, v skupine ostatných astrocytómov

# INTEGROVANÁ MORFOLOGICKO-GENETICKÁ DIAGNOSTIKA DIFÚZNYCH GLIÓMOV U DOSPELÝCH

- Postupné využitie panelu markerov IDH1/2, 1p/19q, ATRX, príp. P53, umožňuje klasifikáciu väčšiny difúzných gliómov (prevažne u dospelých pacientov) minimálne do troch skupín:
  - najlepšiu prognózu majú **IDH-mutované gliómy s codel1p/19q** (morfológicky v drvinej väčšine vzhľadú ODG alebo „OA“ grade II/III, *genetické ODG*)
  - intermediánu prognózu majú **IDH-mutované gliómy bez codel1p/19q** (histologicky väčšinou astrocytomy/ „OA“ grade II/III a sekundárne GBM, *genetické astrocytomy*)
  - najhoršiu prognózu majú **IDH-wildtype gliómy** (morfológicky väčšinou primárne GBM, *genetické glioblastomy???*)
- IDH-WT gliómy sú heterogénna skupina, niektoré sú naozaj GBM, ale niektoré sú nádory s dobrou prognózou – WHO 2016 ich zatiaľ nerieši, klinický význam však bude veľký

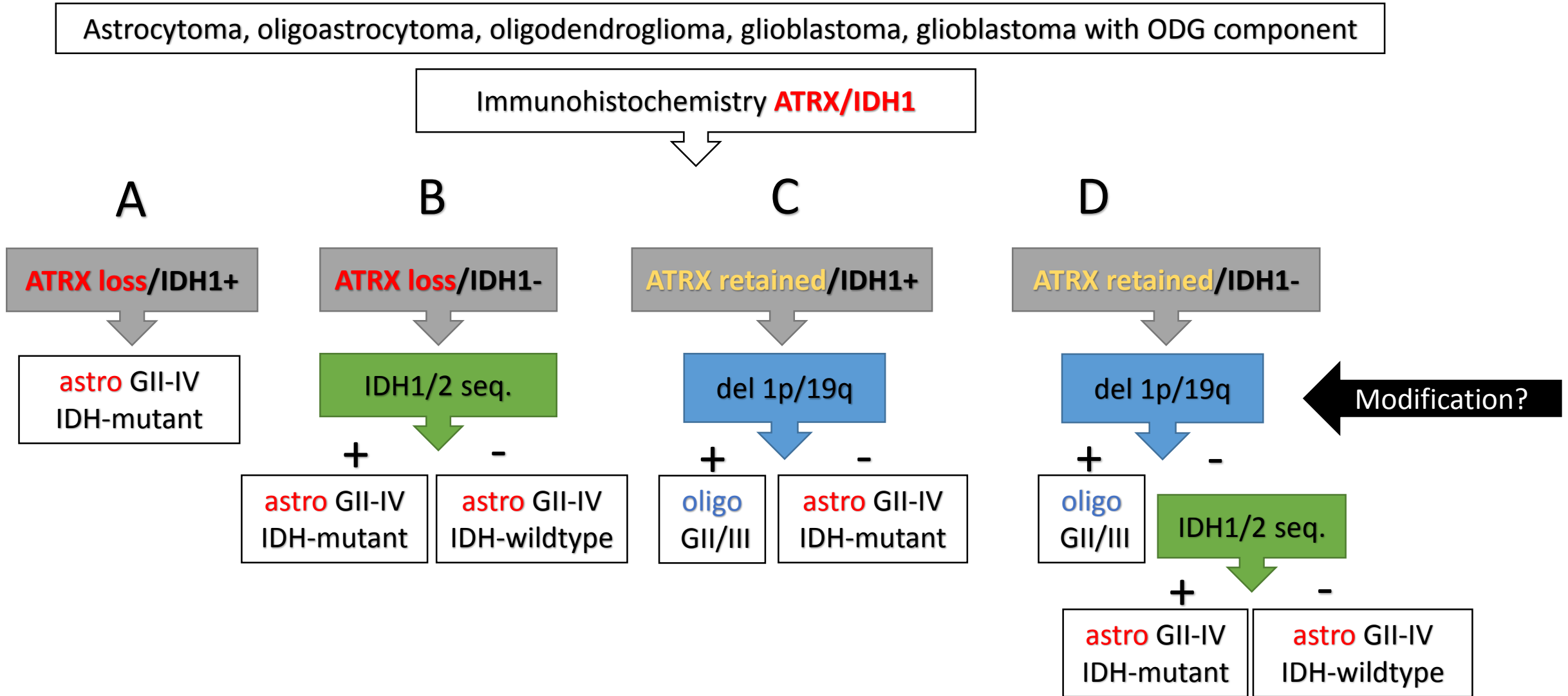
# INTEGROVANÁ MORFOLOGICKO-GENETICKÁ DIAGNOSTIKA DIFÚZNYCH GLIÓMOV U DOSPELÝCH

- Význam ďalšej subklasifikácie v súčasnosti nie je úplne známy, ale:
  - napr. prítomnosť *CIC* mutácií alebo *NOTCH1* mutácií v ODG môže identifikovať nádory s horšou prognózou
  - del 9p, mutácia *PIK3R1* a alterované gény v „retinoblastoma pathway“ (*RB1*, *CDKN2A*, and *CDK4*) sú nezávislými prediktormi zlej prognózy IDH-mutovaných astrocytómov
  - zisk 7p, strata 10q, mutácia promotora *TERT*, amplifikácia *EGFR* v IDH-wildtype low-grade glióme podporujú diagnózu astrocytómu a sú nezávislými prediktormi zlej prognózy (molekulové glioblastómy)
  - a naopak, časť IDH-wildtype low-grade gliómov bez týchto zmien má alterácie podobné detským gliómom a majú signifikantne lepšiu prognózu



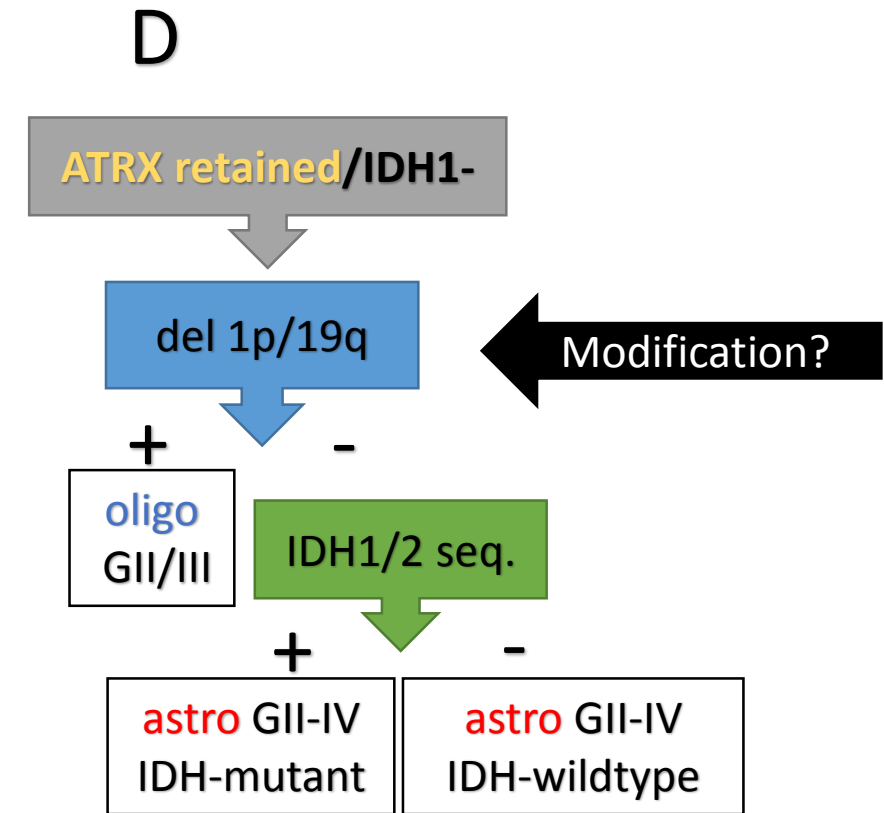
# DIAGNOSTICKÝ ALGORITMUS

- bez ohľadu na morfológiu (Astro, ODG, „OA“, GBM, „GBM s ODG zložkou“) začíname **IHC vyšetrením IDH-1 (R132H) a ATRX (+p53)**
- v ďalšom kroku podľa potreby stanovenie **code1p/19q** a dôkaz vzácnejších mutácií **IDH1/2 PCR sekvenáciou**
- **“The Genotype Trumps the Histological Phenotype” – preto je z HE (a niekedy aj po IHC vyšetrení) možná iba predbežná diagnóza „difúzneho gliómu“**
  - napr. morfológický astrocytóm/OA so zachovanou expresiou ATRX, mutáciou *IDH1/2* a del 1p/19q = ODG



# Modifikácia algoritmu

- V ATRX+/IDH1- nádore s jednoznačnou astrocytárnou morfológiou vyšetrujeme prítomnosť vzácnych mutácií **IDH1/2 ešte pred testom del 1p/19q** a FISH vyšetrenie robíme iba v IDH-mutovaných prípadoch
- týmto sa ušetrí jedno vyšetrenie, keďže del 1p/19q sa až na vzácne výnimky nevyskytuje v IDH-wildtype nádoroch a WHO 2016 ODG definuje ako IDH-mutovaný tumor
- ale paralelne *1p/19q* and *IDH1/2*-PCR v nádoroch, ktoré majú prototypickú ODG-morfológiu (čo ale robiť s diskordantným výsledkom???)
- v našom súbore 30 ODG s codel1p/19q boli všetky IDH-mutované



# Modifikácia algoritmu

- WHO 2016 ďalej pripúšťa, že GBM, ktorý je IDH1-R132H-negatívny, u pacienta **staršieho ako 55 rokov** a ktorý nemá anamnézu gliómu nižšieho stupňa malignity (klinicky tzv. primárny GBM) je možné bezpečne klasifikovať ako IDH-wildtype aj **bez sekvenačnej analýzy IDH1/2**
- V súlade s literárnymi údajmi, v našom súbore 228 glioblastómov a gliosarkómov sme zaznamenali IDH mutácie iba u dvoch (0,8 %) pacientov vo veku  $\geq 55$  rokov (Cytopathos s.r.o. Bratislava a UNLP Košice, 2013-2016, nepublikované dáta)
- Zatiaľ ale vyšetrenie u pacientov  $>55$  rokov robíme

# Difúzne gliómy u detí → prof. Zámečník

- majú odlišné genetické pozadie a biologický potenciál (vzácnne sa tieto gliómy vyskytujú aj u dospelých)
  - ODG u detí a adolescentov takmer nikdy nemajú mutáciu *IDH1/2* a *code1p/19q* (a ani mutácie *CIC*, *FUBP1* alebo *TERT*)
  - mutácie *IDH1/2*, *ATRX* a *TP53* sú v pediatrických difúznych astrocytómoch vzácne (vzácnne sa však u detí vyskytuje astrocytóm „adultného typu“)
- **zatiaľ neuvedené ako samostatné jednotky - väčšina bude provizórne klasifikovaná ako ODG, NOS, resp. difúzny astrocytóm, IDH-wildtype**
  - časť detských hemisferických difúznych astrocytómov je charakterizovaná rekurentnými aberáciami (amplifikácia, parciálna duplikácia) v onkogénoch/transkripčných faktoroch *MYB* a *MYBL1*, mutáciami *BRAF*, intragénnou duplikáciou *FGFR1*, vzácnejšie mutáciami *RAS*
  - ....aktivácia kinázovej cesty RAS/MAP .... **Cielená liečba!**

# Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant

- Jedinou novou „pediatrickou“ jednotkou je zatiaľ iba **Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant**
- **vyskytuje sa ale aj u dospelých pacientov, prevažne mladšieho veku**
- somatická mutácia v kodóne 27 (p.Lys27Met; skrátene K27M) v génoch histónu H3.1 (*HIST1H3B* alebo *HIST1H3C*) alebo histónu H3.3
- majú prevažne astrocytárnu morfológiu (spektrum morfológie!)

# Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant

- Približne 10 % týchto nádorov nemá prítomné mitózy, mikrovaskulárnu proliferáciu ani nekrózy a histologicky by teda mohli byť klasifikované ako grade II
- Bez ohľadu na morfológiu majú mimoriadne zlú prognózu, čo platí aj pre dospelých pacientov
- **K27M-mutované gliómy sú preto klasifikované ako grade IV, bez ohľadu na histopatologický grade**



## Circumscribed/non-diffuse histology confers a better prognosis in H3K27M-mutant gliomas

Drew Pratt<sup>1</sup> · Siva Kumar Natarajan<sup>1</sup> · Adam Banda<sup>1</sup> · Caterina Giannini<sup>2</sup> · Pankaj Vats<sup>3</sup> · Carl Koschmann<sup>4</sup> · Rajen Mody<sup>4</sup> · Arul Chinnaiyan<sup>3</sup> · Sriram Veneti<sup>1</sup>

- 28 prípadov H3K27M-mutovaných ohraničených gliómov
- pilocytic astrocytoma 7x, ganglioglioma 10x, anaplastic ganglioglioma 3x, glioneuronal tumor, anaplastic glioneuronal tumor, ganglion cell tumor, anaplastic ependymoma 3x, circumscribed glioma, not further specified 2x
- signifikantne lepšie celkové prežívanie ako H3/IDH-wild-type a H3K27M-mutované difúzne gliómy
- ale výrazne horšie v porovnaní s H3-wild-type ohraničenými gliómami
- **H3K27M mutácia je teda zlým prognostickým faktorom aj v ohraničených gliómoch**

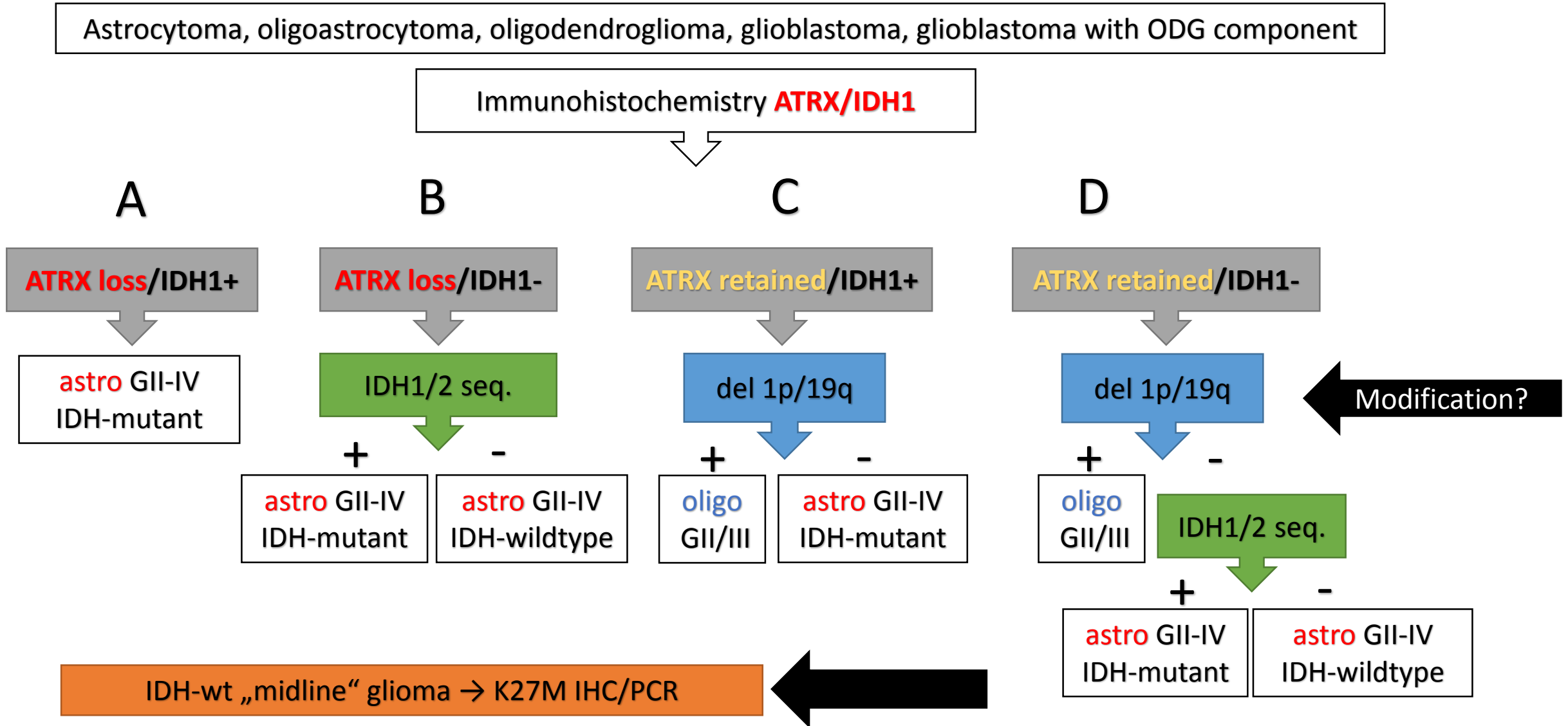




**cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for *diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant* and *diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant***

David N. Louis<sup>1</sup> · Caterina Giannini<sup>2</sup> · David Capper<sup>3</sup> · Werner Paulus<sup>4</sup> · Dominique Figarella-Branger<sup>5</sup> · M. Beatriz Lopes<sup>6</sup> · Tracy T. Batchelor<sup>7</sup> · J. Gregory Cairncross<sup>8</sup> · Martin van den Bent<sup>9</sup> · Wolfgang Wick<sup>10,11,12</sup> · Pieter Wesseling<sup>13,14</sup>

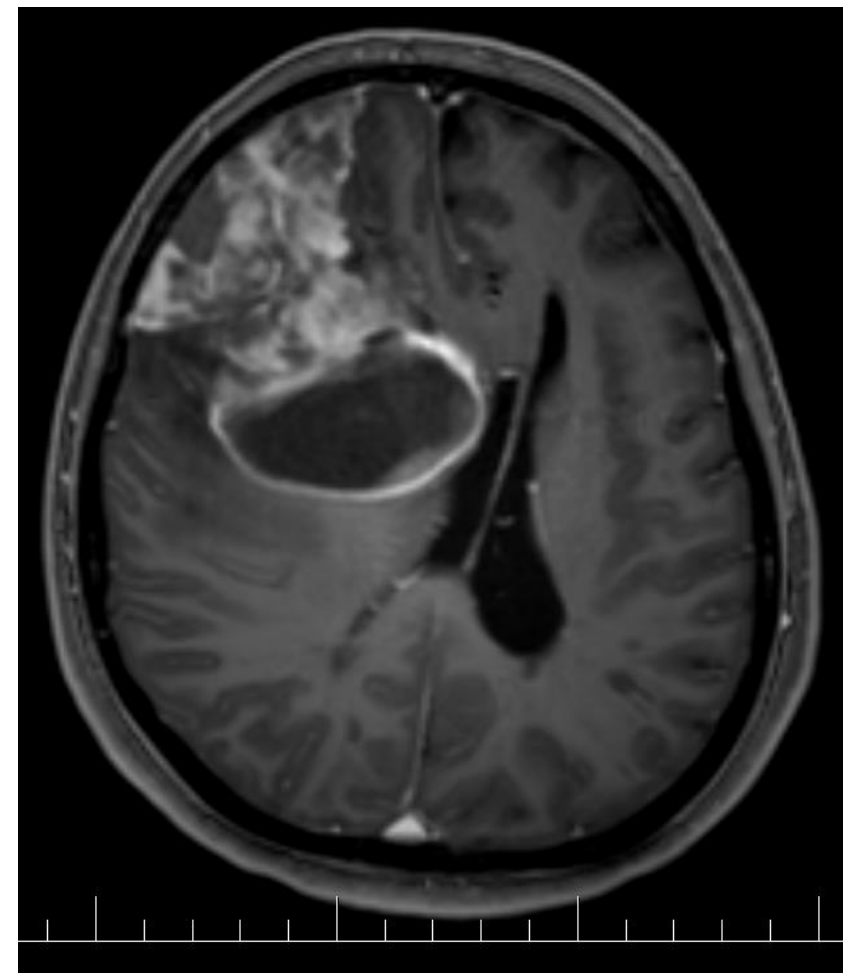
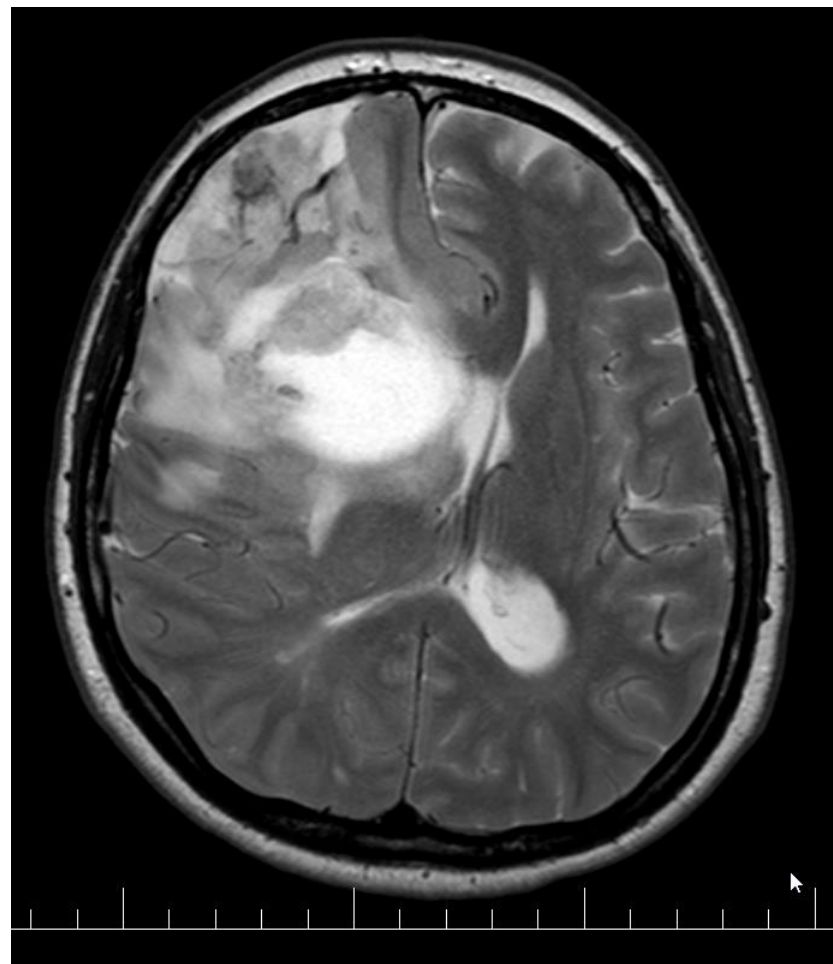
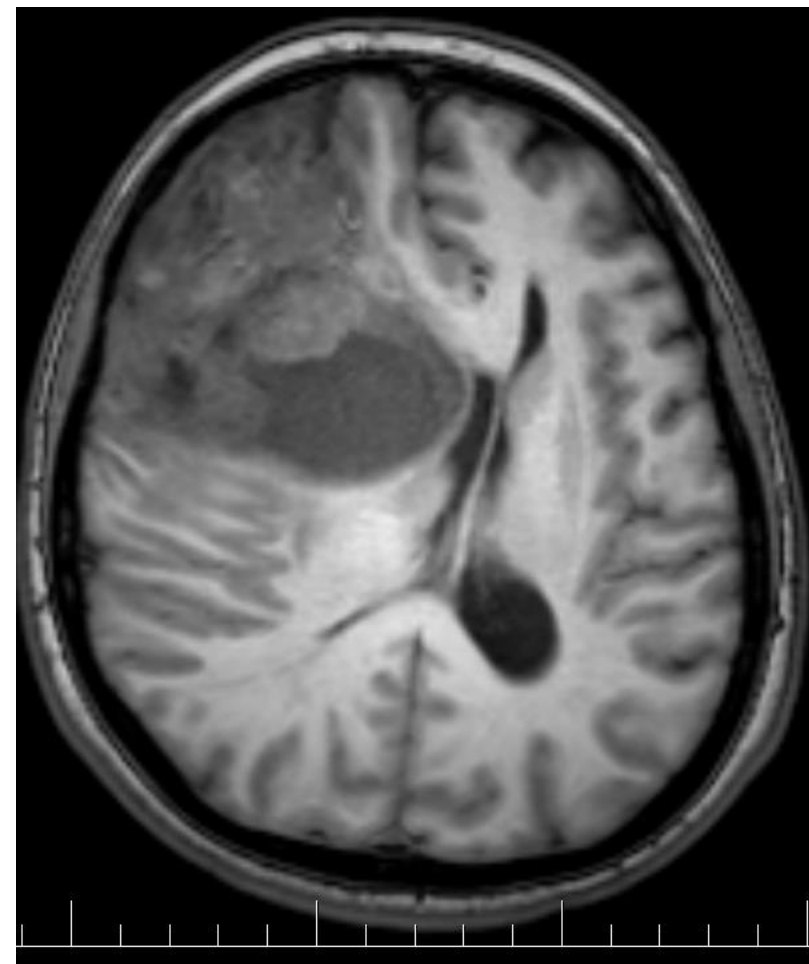
- tieto non-difúzne K27M mutované gliómy však **nemôžu** byť klasifikované spolu s K27M-mutovanými difúznymi „midline“ gliómami

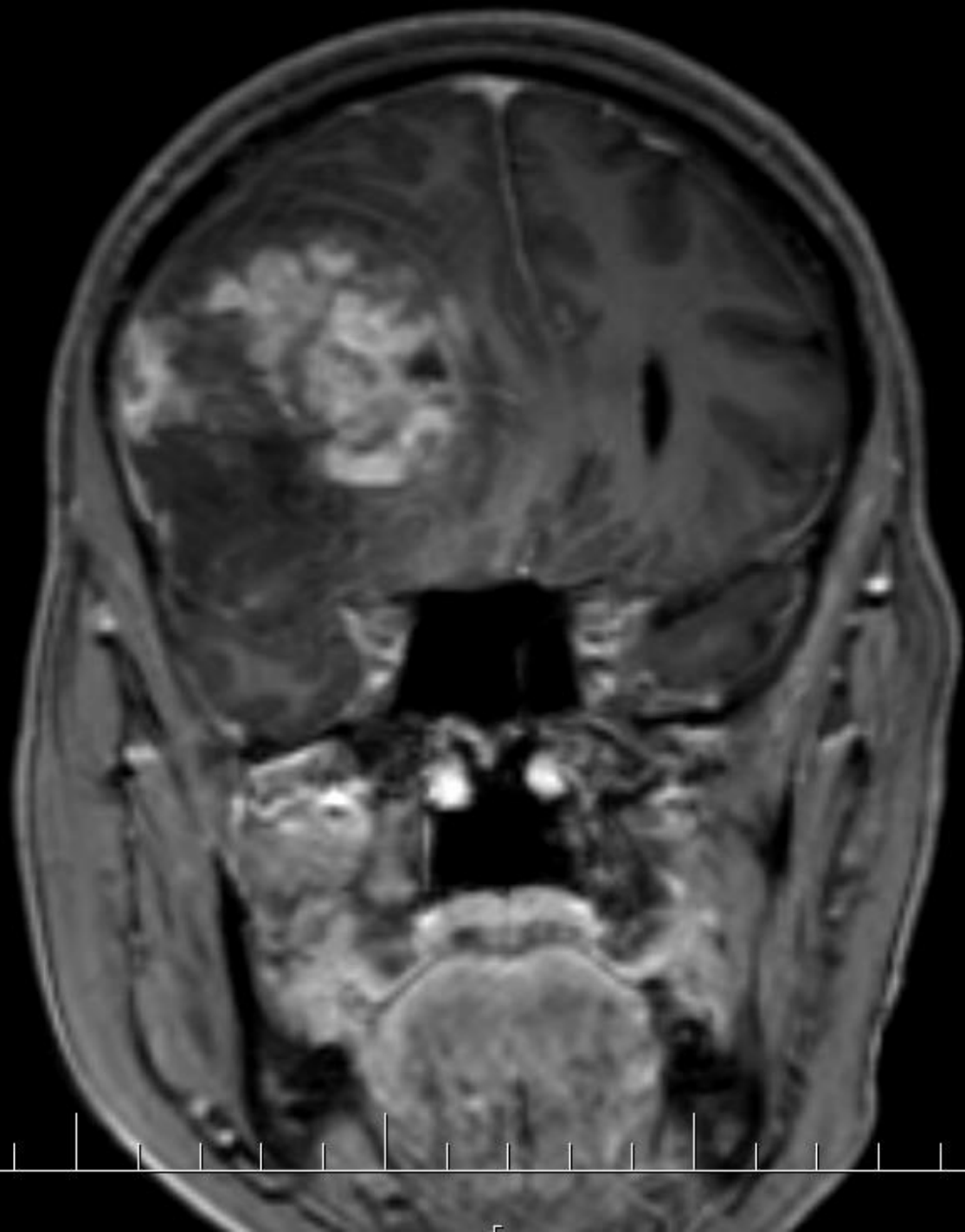


„brainstem glioma“, „diffuse pontine glioma“, thalamus, spinal cord, cerebellum, 3rd ventricle, gliomatosis cerebri

Ako algoritmus funguje v praxi?

- 53-ročná žena
- Mesiac bolesti hlavy
- Tumor pravého čelového laloka





500  $\mu$ m

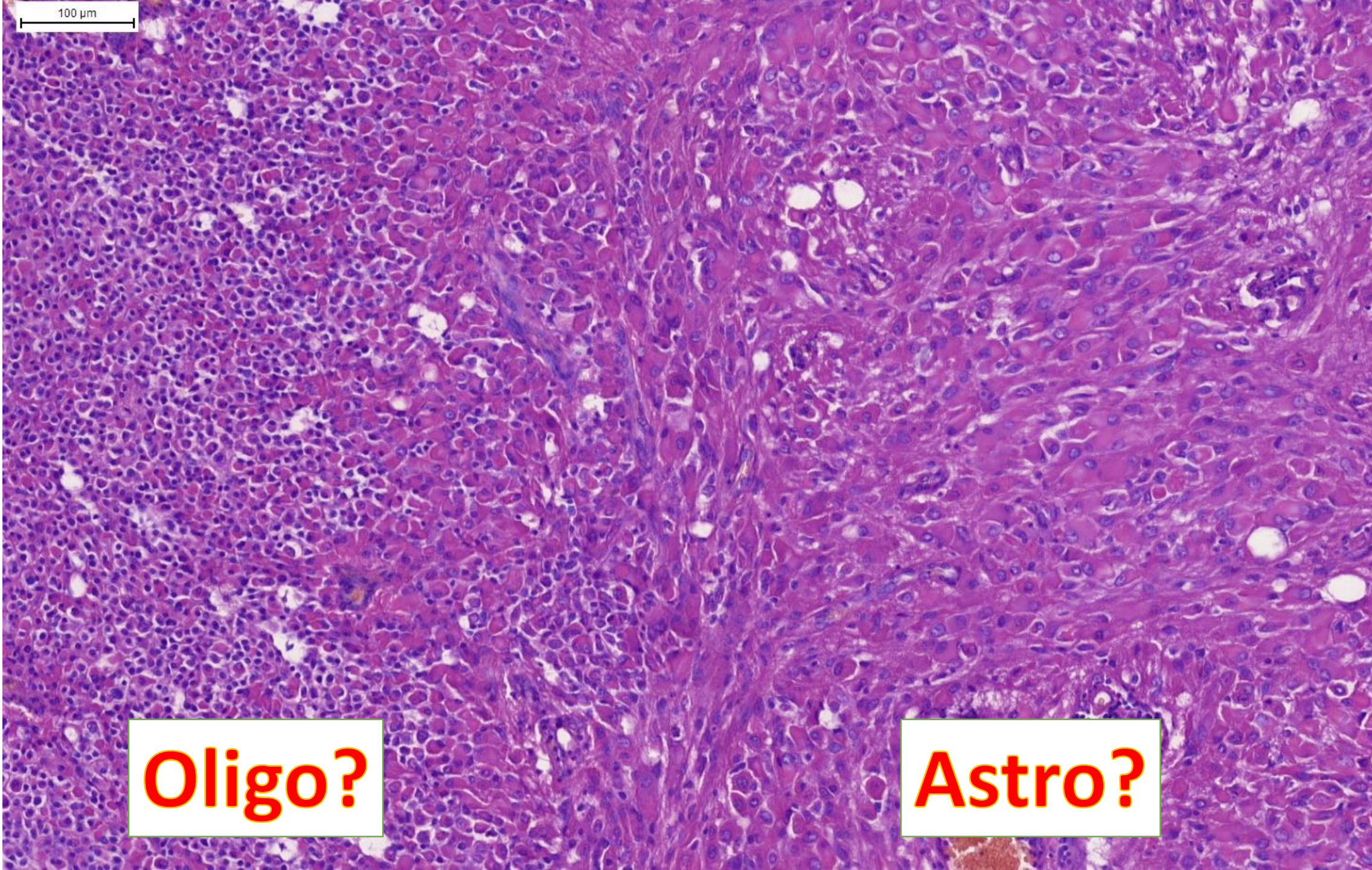
**Oligo?**

**Astro?**

100  $\mu$ m

**Oligo?**

**Astro?**



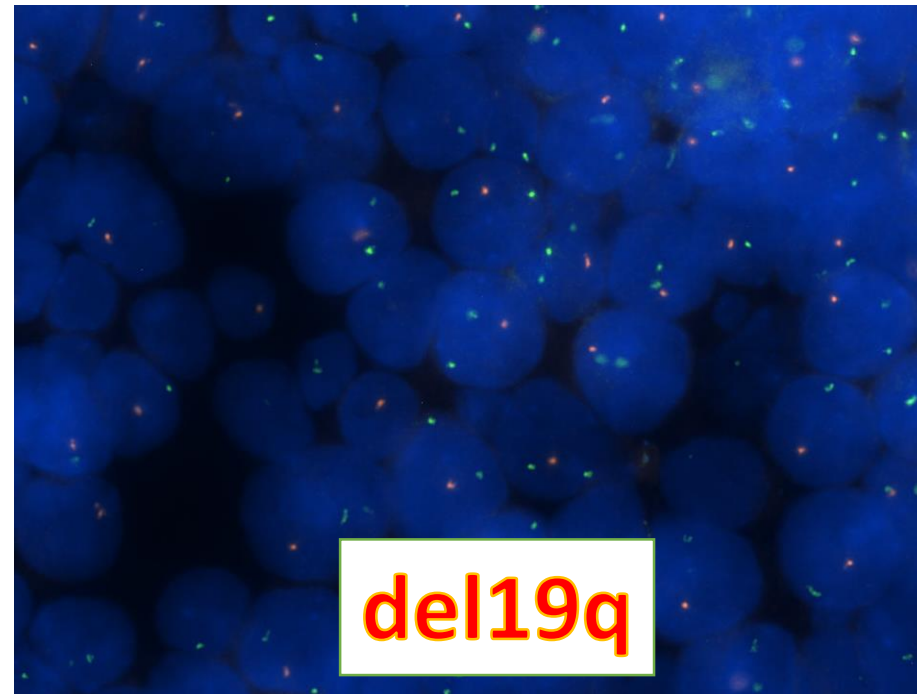
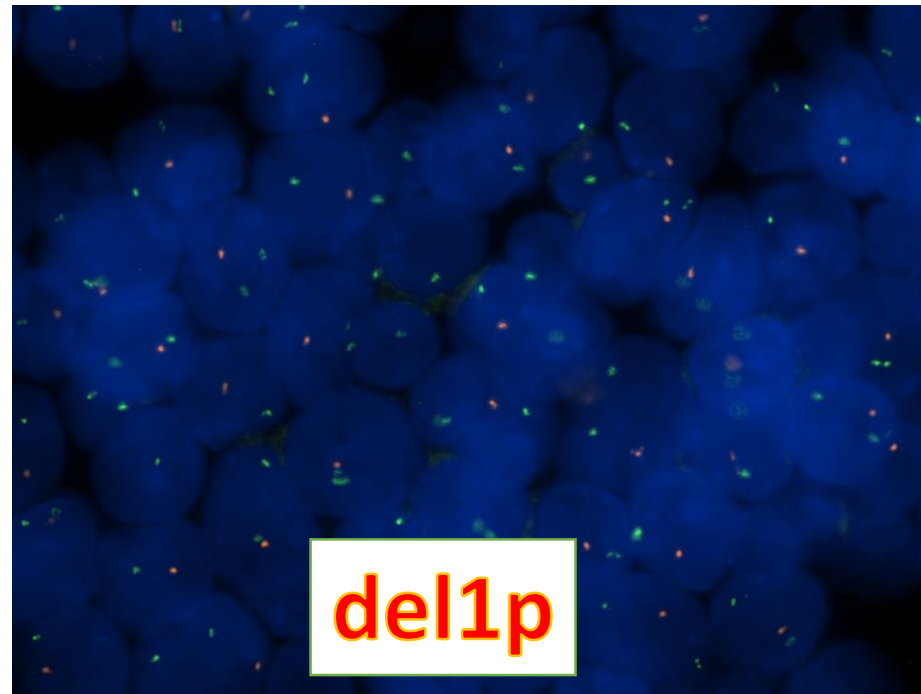
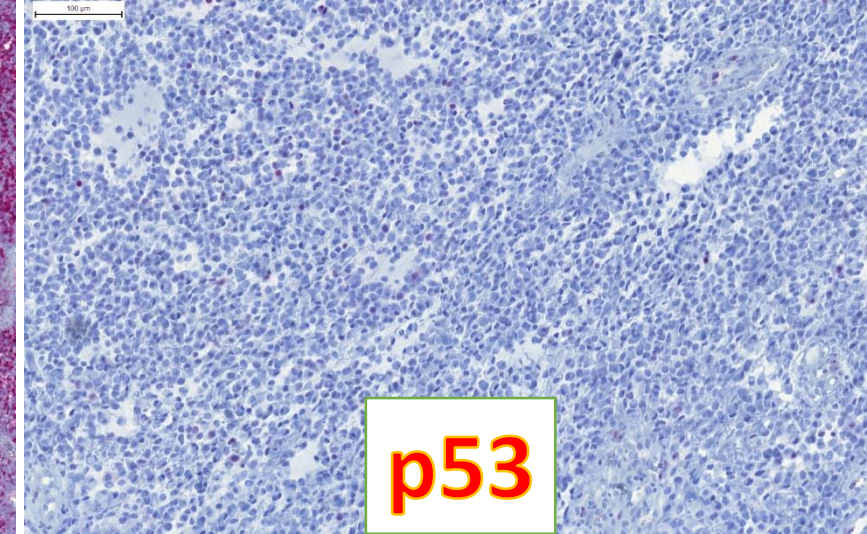
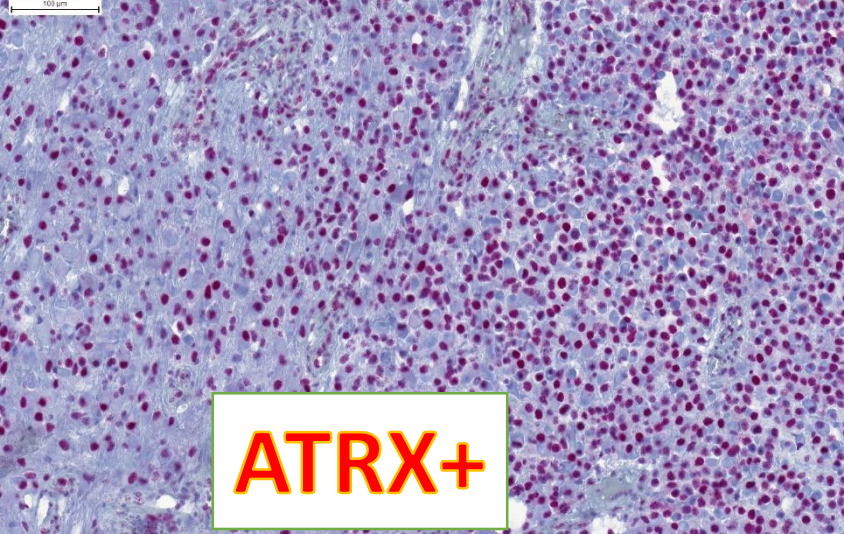
100  $\mu$ m

**Mib1 cca 10-15%**

**PHH3: 6-8 mitóz/10 hpf**

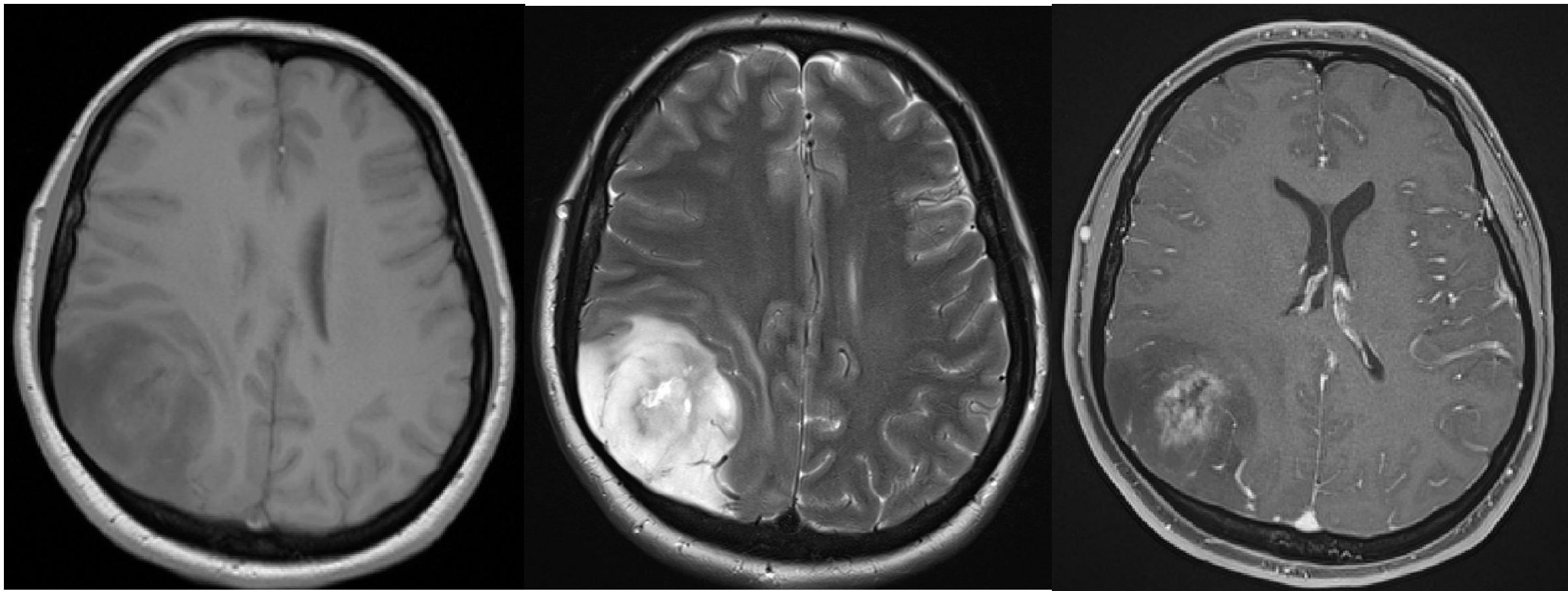
**GIII Astro alebo GIII oligo?**



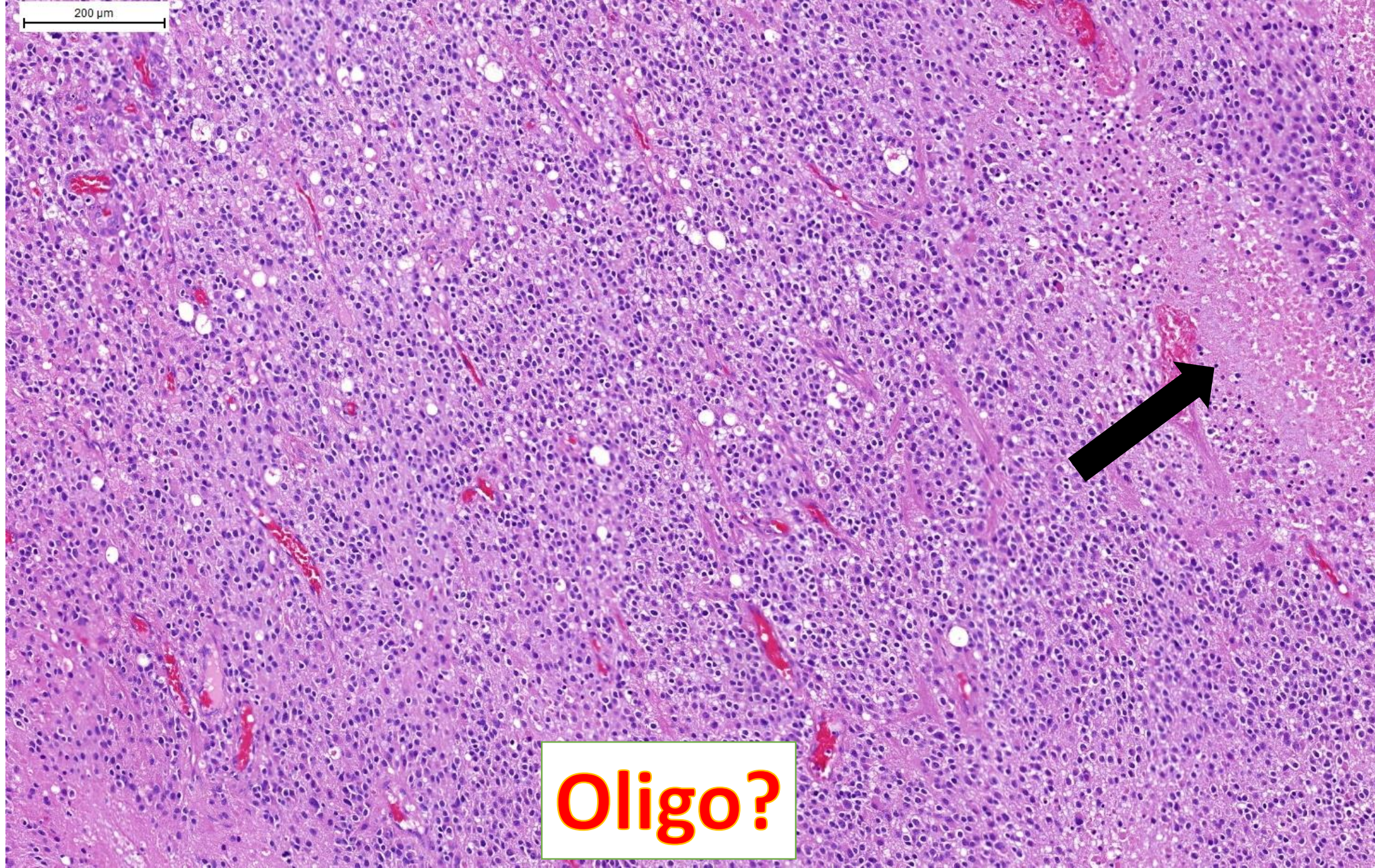


**Dg.: Anaplastický oligodendroglióm, IDH-mutovaný, s kodeléciou 1p/19q (s reaktívnou gliózou)**

- 36 ročná žena
- Tumor parietálneho laloku vpravo



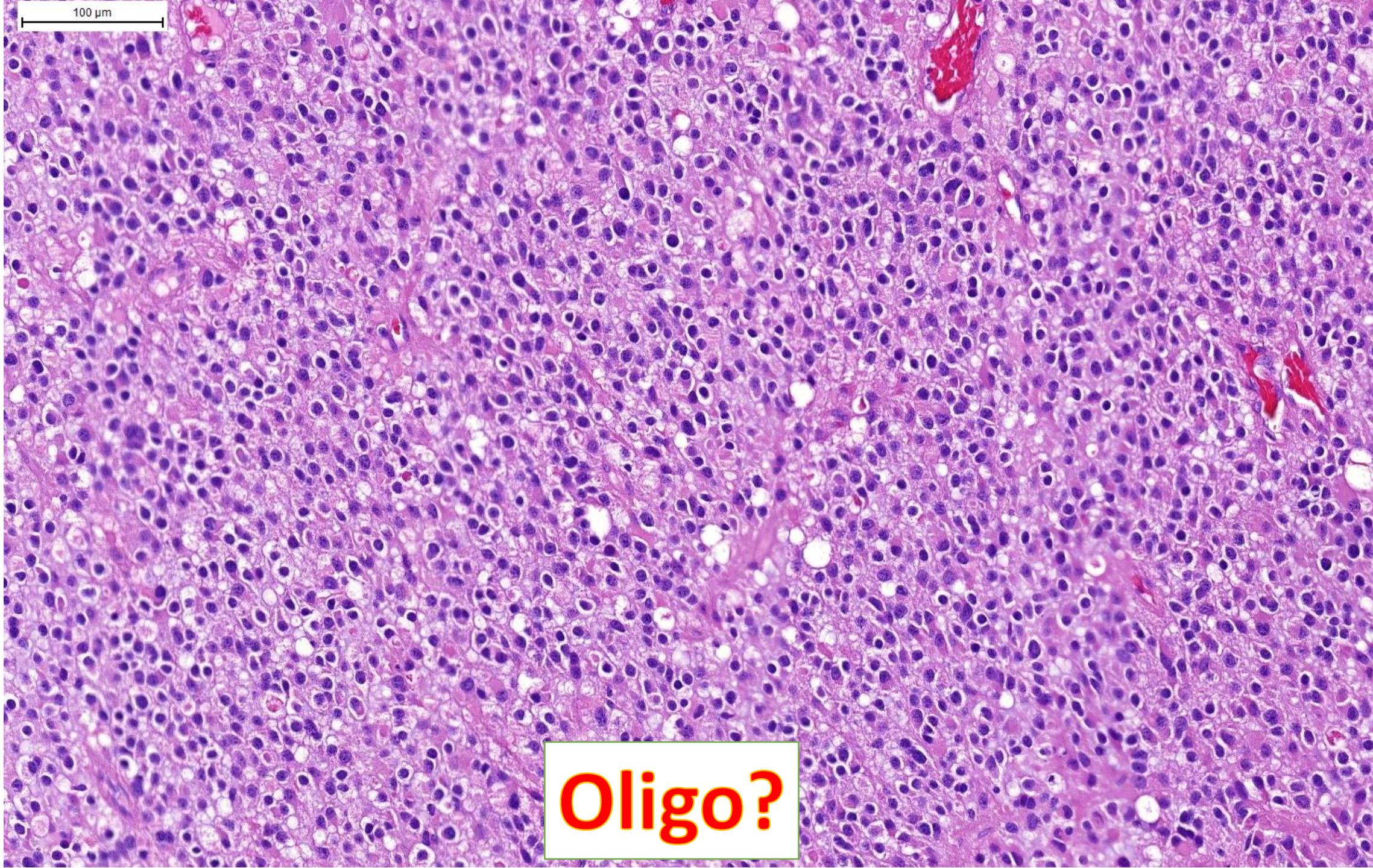
200  $\mu$ m



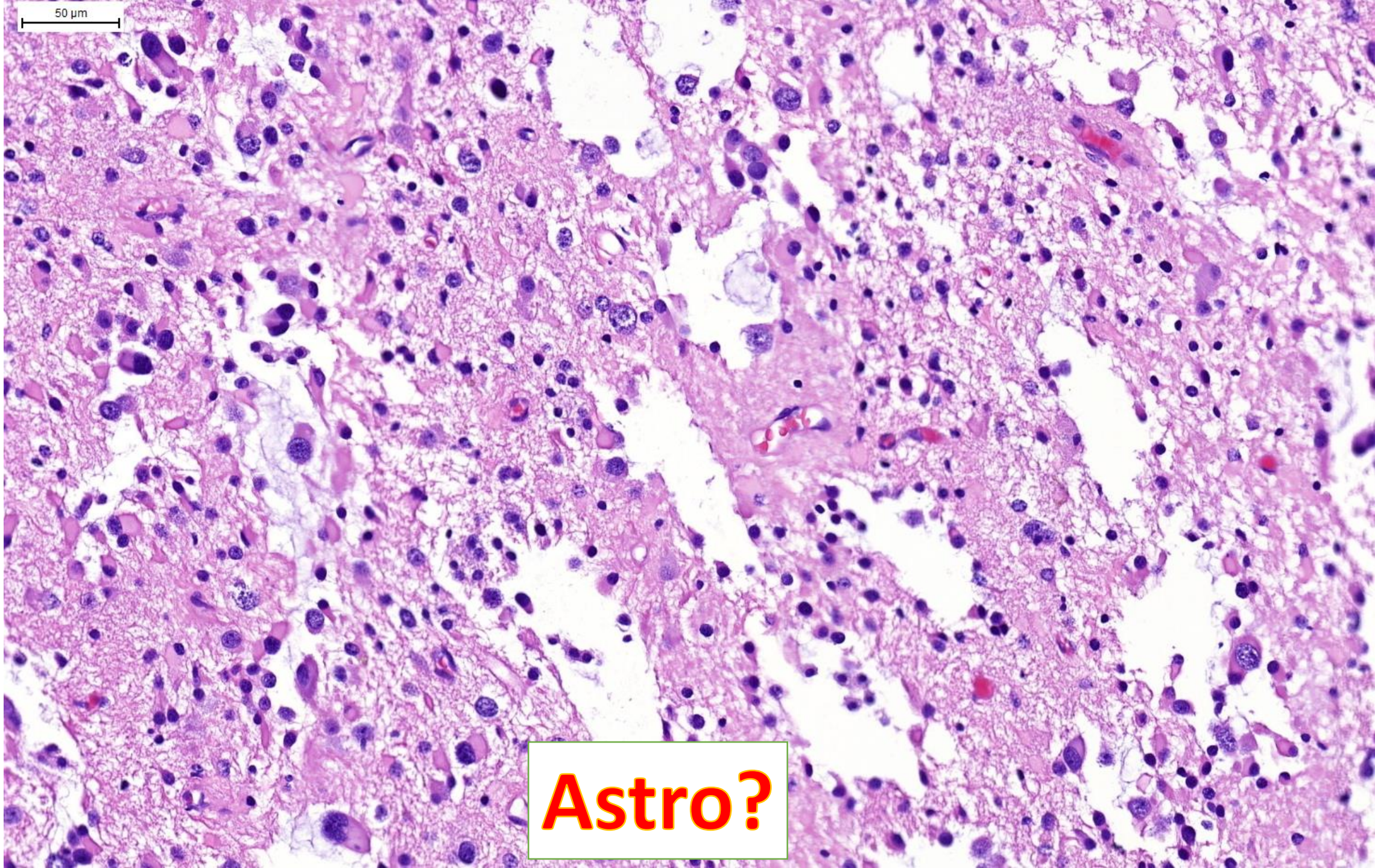
**Oligo?**

100  $\mu$ m

**Oligo?**

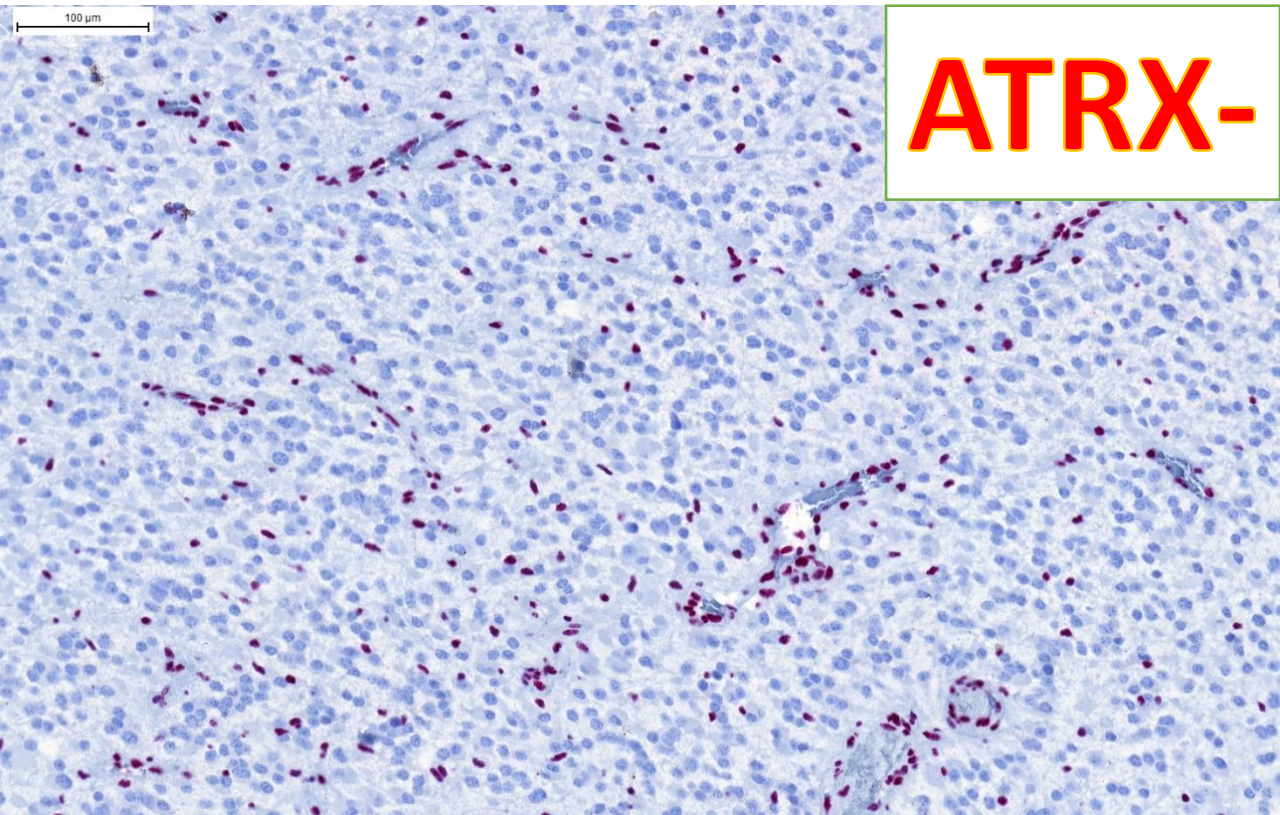
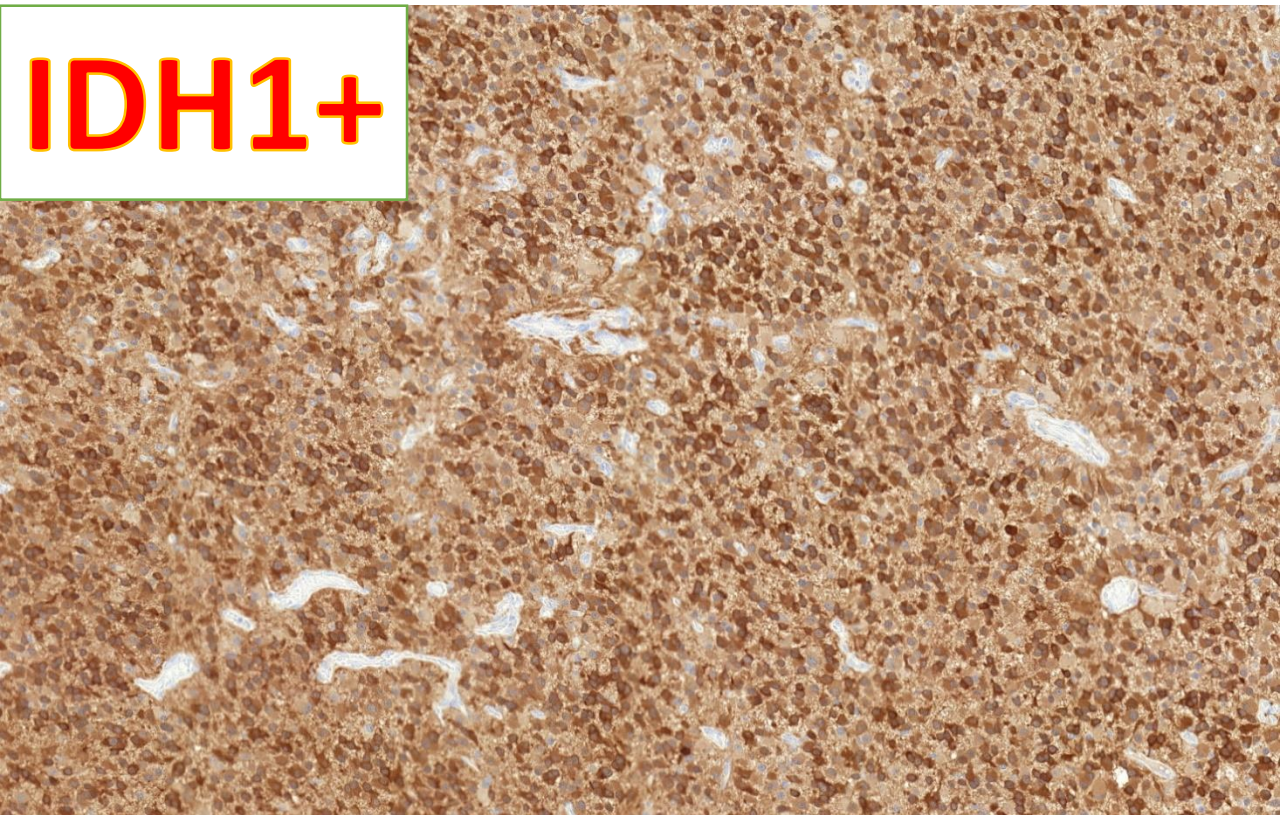


50  $\mu$ m



**Astro?**

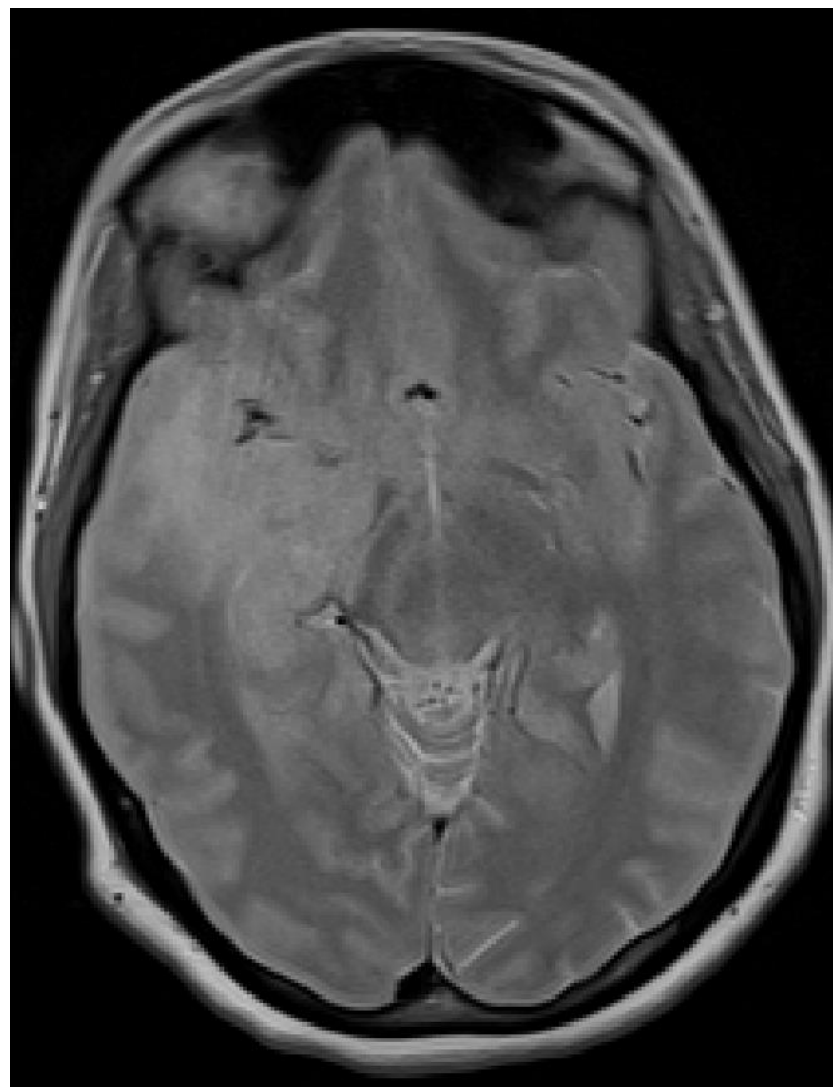
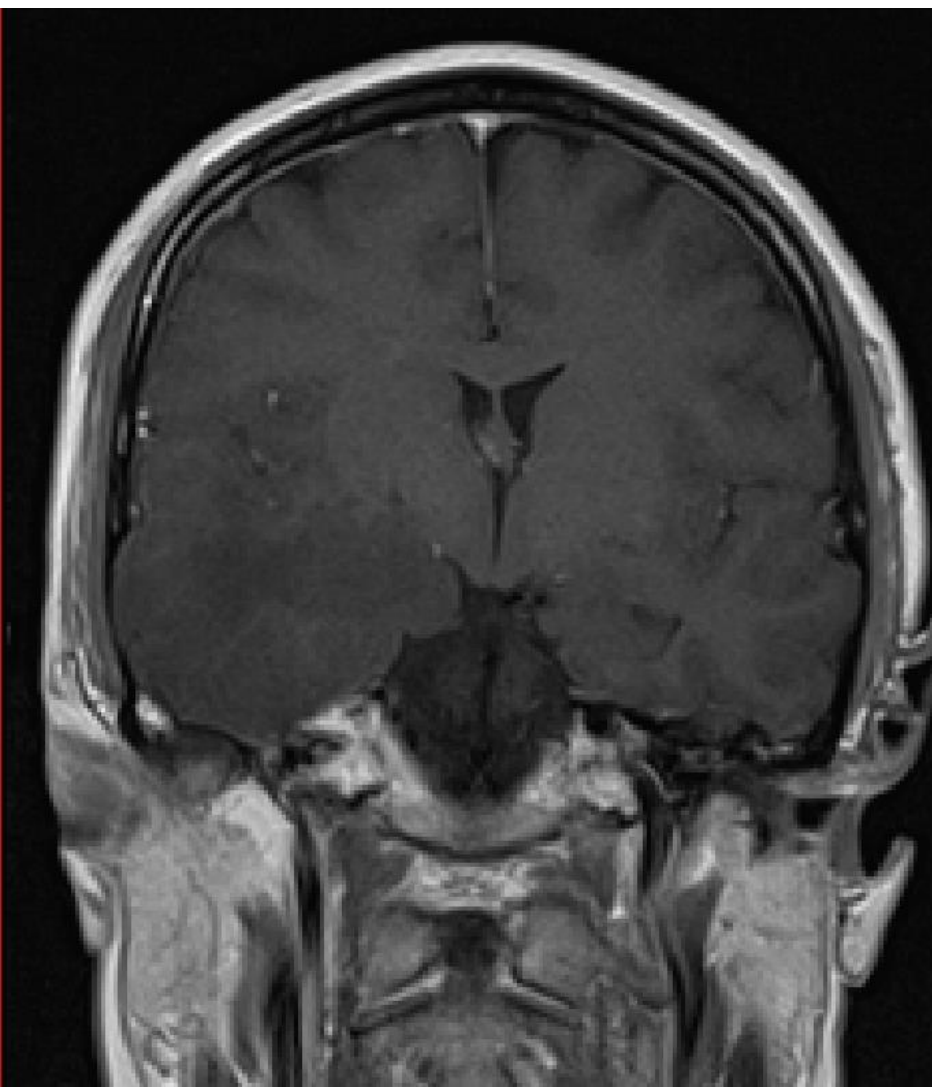
**IDH1+**

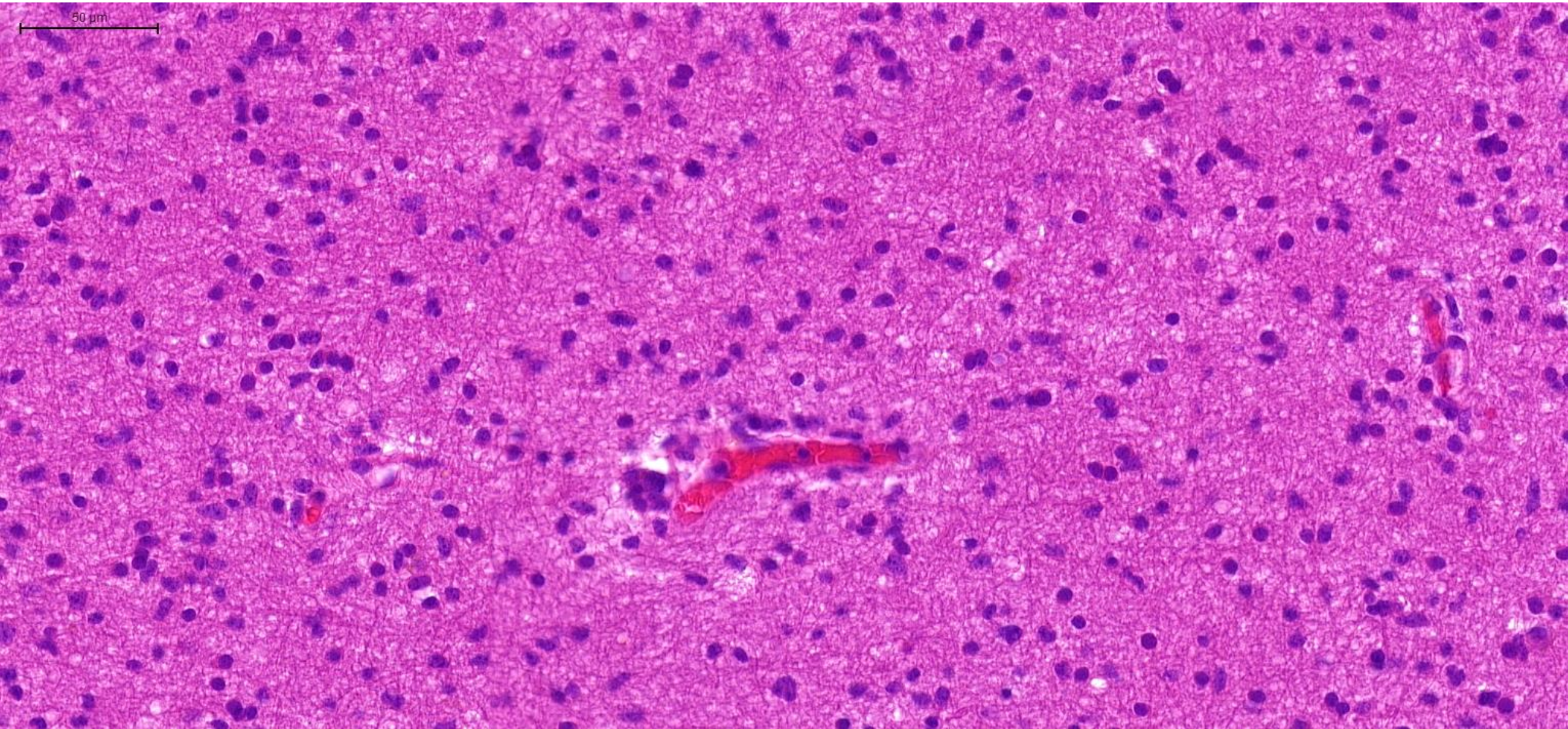


**ATRX-**

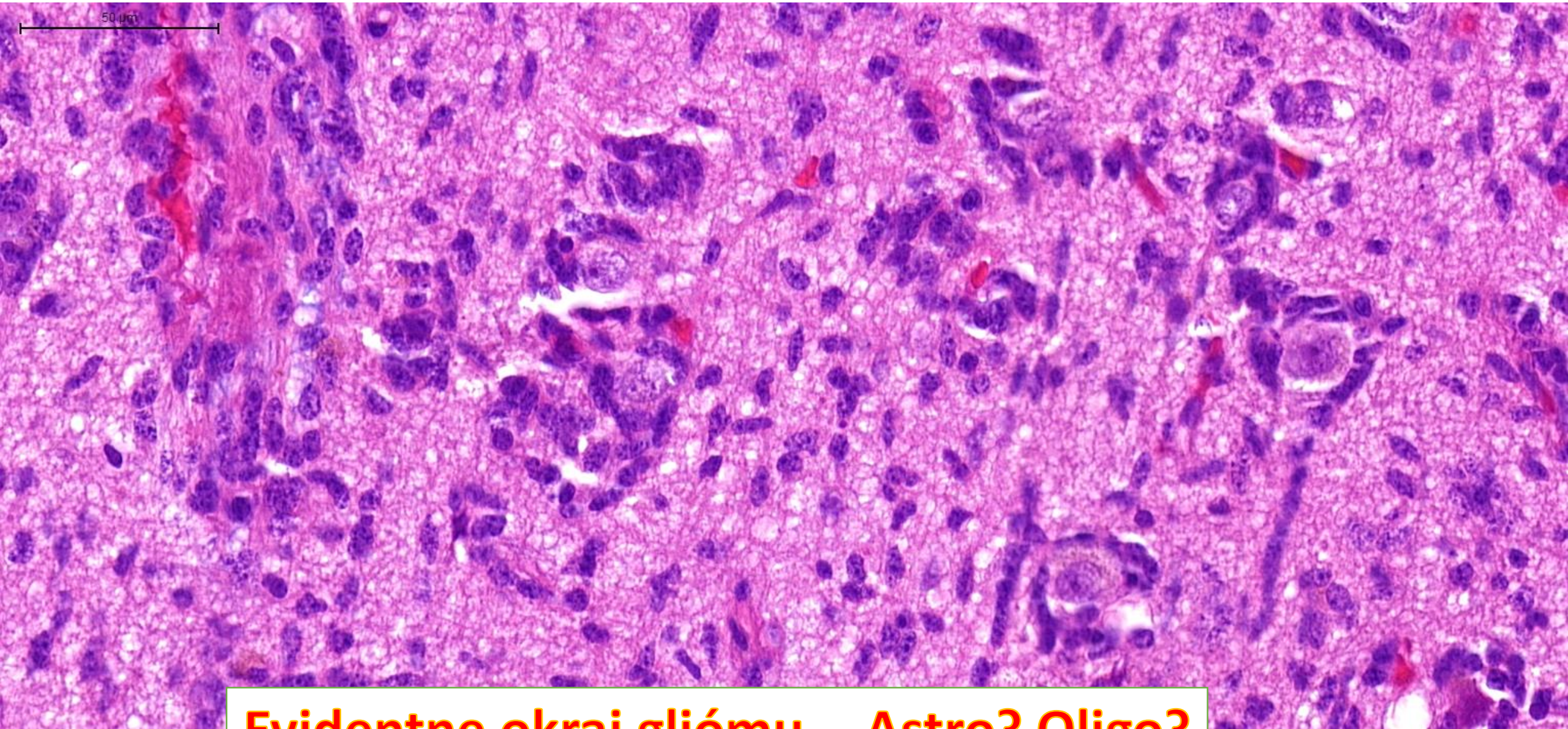
**Dg.: Glioblastóm, IDH-mutovaný (s ODG-like morfológiou)**

- 34-ročná žena
- tumor temporálneho laloka vpravo

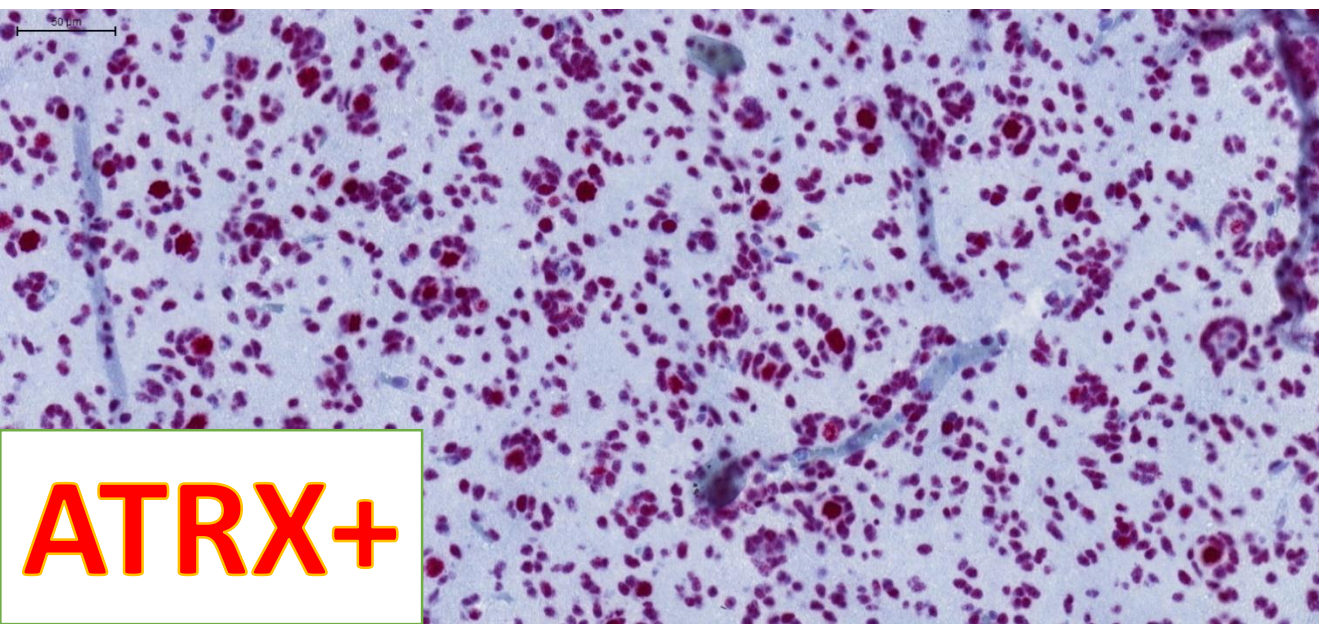
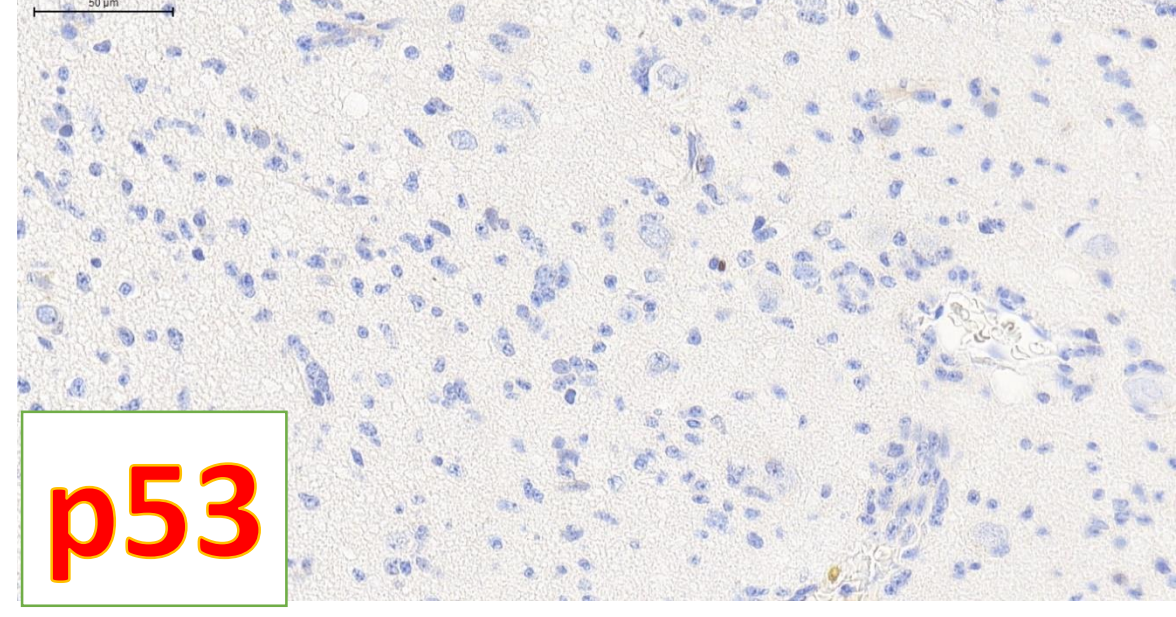
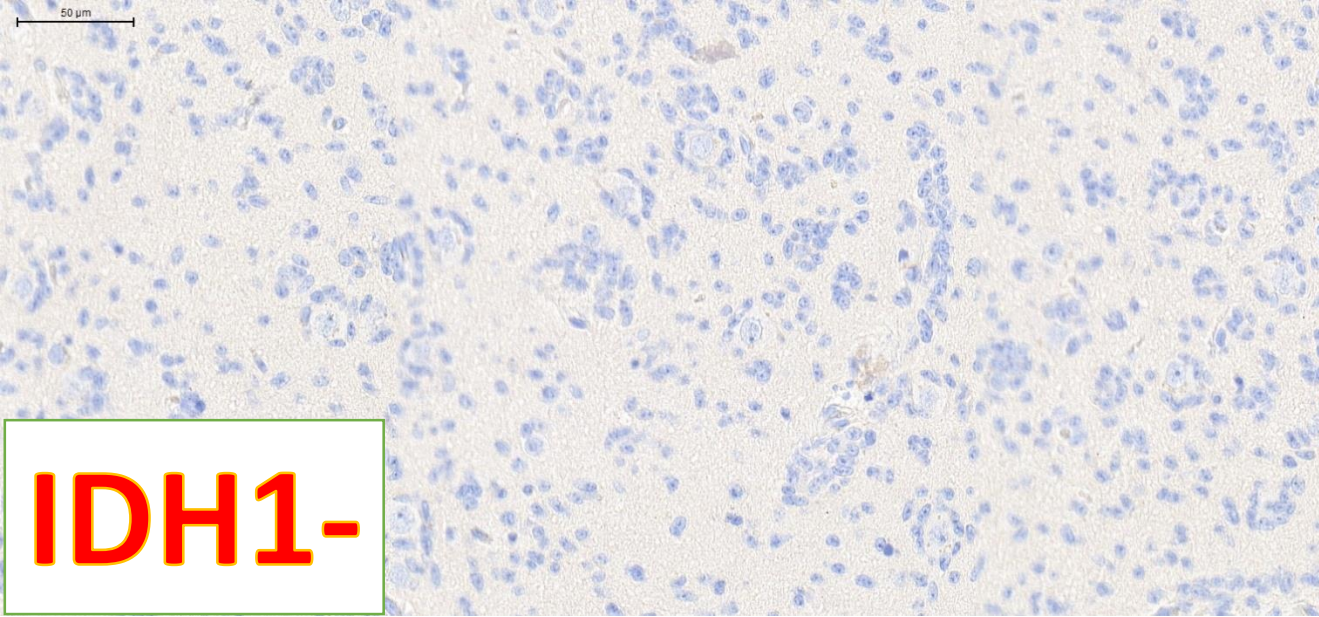








**Evidentne okraj gliómu... Astro? Oligo?**



LOH 1p/19q negatívne

Bez mutácie IDH1/2

**Dg.: Astrocytóm, grade II, IDH-wildtype**

# 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

Histopathology



*Histopathology* 2016, 68, 272–278. DOI: 10.1111/his.12743

## Combined ATRX/IDH1 immunohistochemistry predicts genotype of oligoastrocytomas

Ekkehard Hewer, Istvan Vajtai,\* Matthias S Dettmer, Sabina Berezowska & Erik Vassella  
*Institute of Pathology, University of Bern, Bern, Switzerland*

# Čo s morfológicky neklasifikovateľnými IDH-negatívnymi (low grade) gliómami?

- mutácia promótoru *TERT*, gain 7, loss 10 / *PTEN*, amplifikácia *EGFR* podporuje dg. astrocytómu (molekulového glioblastómu) s nepriaznivou prognózou
- metylácia promótoru *MGMT* v IDH-wildtype GBM- prognostický/prediktívny marker (Temodal)
- nádory bez týchto zmien (+/- alterácie identické s detskými gliómami) majú dobrú prognózu

# Čo robiť s neočakávaným výsledkom IHC/genetiky?

## **Molecular classification of adult diffuse gliomas: conflicting IDH1/IDH2, ATRX, and 1p/19q results**



**Leomar Y. Ballester MD, PhD<sup>a,b</sup>, Jason T. Huse MD, PhD<sup>b</sup>, Guilin Tang MD, PhD<sup>c</sup>,  
Gregory N. Fuller MD, PhD<sup>b,\*</sup>**

Human Pathology (2017) 69, 15–22

- Case 1: nádor s morfológiou OA, **code1 1p/19q ale IDH-wildtype**....***GBM-IDH-wildtype***
- Case 2: muž, 81 r., glioblastóm, IHC **IDH-1 negatívny, s code1 1p/19q**, ATRX+, IHC EGFR+... ***GBM-IDH-wildtype***
- Case 3: glióm so spornou pozitivitou IDH1, so stratou expresie ATRX, s **code1 1p/19q** (FISH)... ***GBM-IDH-wildtype***
- Case 4: OA so **stratou ATRX**, IDH-1 pozitívny, **code1 1p/19q** (FISH), vyšetrením microarray zistený komplexný karyotyp, bez code1p/19q... ***GBM IDH-mutant***
- ...

**Table** Diffuse gliomas with 1p/19q codeletion that do not fit the criteria for a diagnosis of “oligodendroglioma, IDH-mutant, 1p/19q codeleted”

Case	Age (y)	Sex	Tumor site	Diagnosis	WHO grade	IDH status	ATRX	Mutation analysis	1P/19Q FISH
1	81	M	Right frontal lobe	GBM	IV	WT	Positive	<i>KRAS</i> p.G12D, <i>PDGFRA</i> p.Y582S	Codeleted
2	81	M	Right temporal lobe	GBM (small cell variant)	IV	WT	Positive	<i>RET</i> p.E632K	Codeleted
3	51	M	Right temporal lobe	GBM	IV	WT	Loss	N/A	Codeleted
4	32	F	Right temporal lobe	AO HG-diffuse	III	Mutant	Loss	<i>IDH1</i> p.R132H	Codeleted <sup>a</sup>
5	68	M	SC, T10, intradural/ intramedullary	glioma with features of AO	III	N/A	N/A	No mutations detected	Codeleted
6	19	M	Right frontal lobe	AO	III	WT	N/A	<i>KRAS</i> p.G12D	Codeleted

Abbreviations: M, male; F, female; SC, spinal cord; GBM, glioblastoma; AO, anaplastic oligodendroglioma; WT, wild type; N/A, not available; HG, high grade.

<sup>a</sup> CMA testing revealed a complex karyotype and was interpreted as negative for 1p/19q codeletion.

# Čo robiť s neočakávaným výsledkom IHC/genetiky?

- je lepšie držať sa presne algoritmu a neurobiť zbytočné vyšetrenia, ktoré je obtiažne interpretovať, alebo vyžadujú ďalšiu komplexnejšiu genetickú anlyzu



CORRESPONDENCE



**cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for *diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant* and *diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant***

David N. Louis<sup>1</sup> · Caterina Giannini<sup>2</sup> · David Capper<sup>3</sup> · Werner Paulus<sup>4</sup> · Dominique Figarella-Branger<sup>5</sup> · M. Beatriz Lopes<sup>6</sup> · Tracy T. Batchelor<sup>7</sup> · J. Gregory Cairncross<sup>8</sup> · Martin van den Bent<sup>9</sup> · Wolfgang Wick<sup>10,11,12</sup> · Pieter Wesseling<sup>13,14</sup>

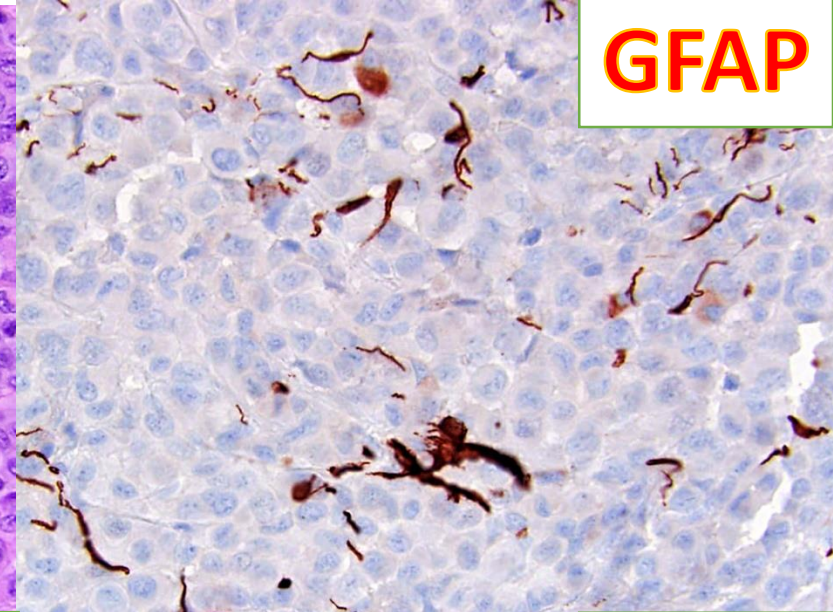
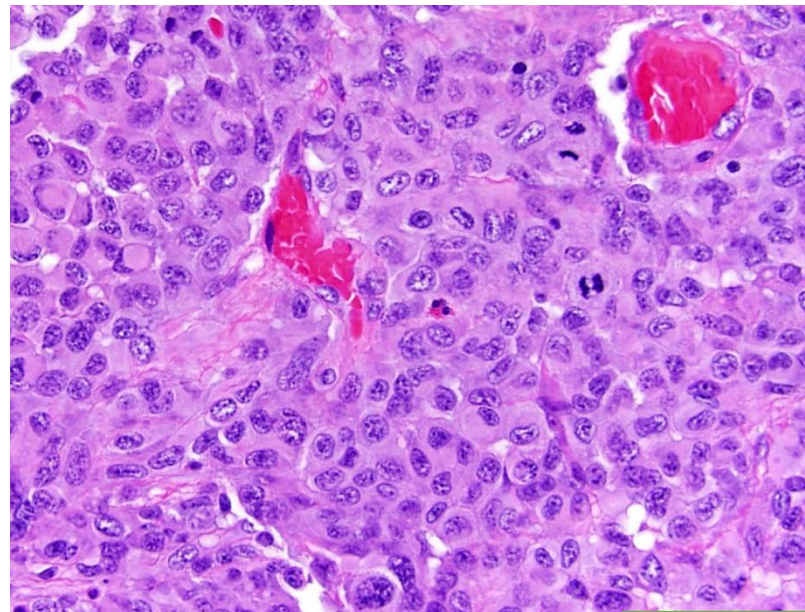
this manner, 1p/19q testing can be skipped if an IDH-mutant tumor appears clearly astrocytic and the *ATRX*/p53 immunohistochemistry results are consistent with an astrocytic genotype (*ATRX* and/or *TP53* mutations).

# Ďalšie významné zmeny vo WHO 2016

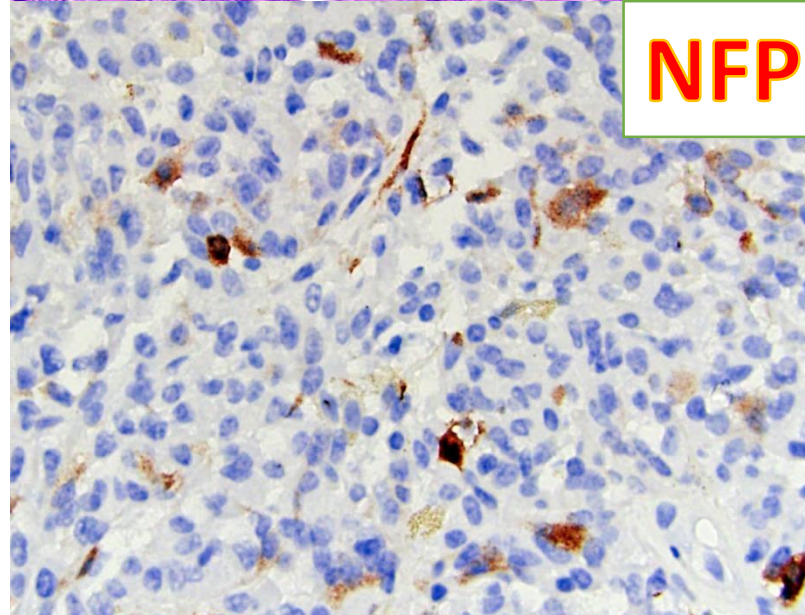
- Zrušené varianty/ „patterns“ - Gliomatosis cerebri, protoplazmický a fibrilárny astrocytóm
- Nový variant – Epithelioid glioblastoma
- Nový „pattern“ -GBM with a primitive neural component

# Epithelioid glioblastoma

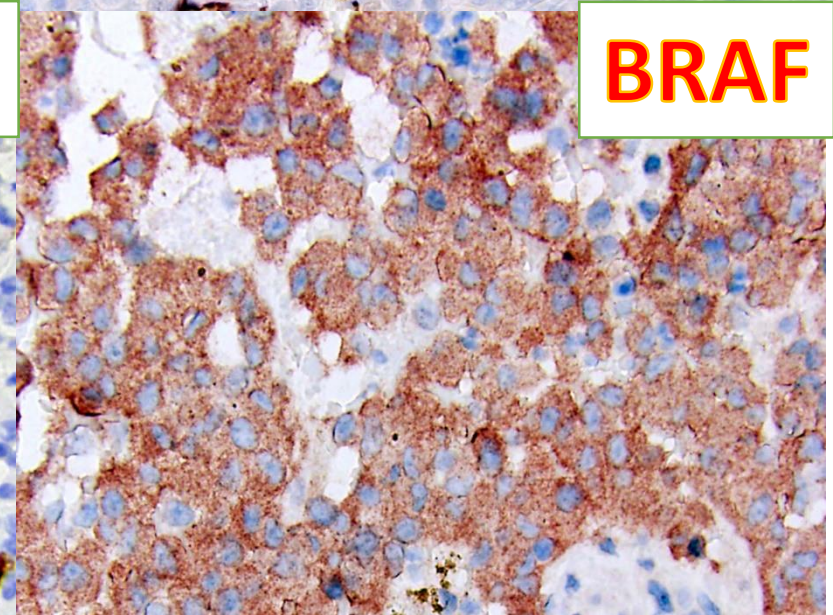
- Agresívny variant
  - GFAP fokálne/negatívne
  - Neuronálne markery +/-
  - Mutácia *BRAF* v ~ 50 %
- 
- Vzťah k PXA?
  - Anaplastický PXA GIII je ďalšia nová jednotka



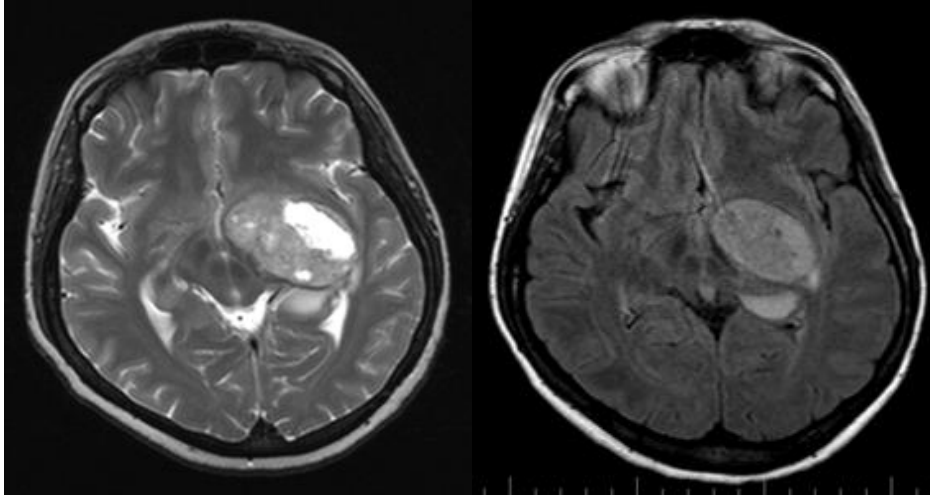
GFAP



NFP



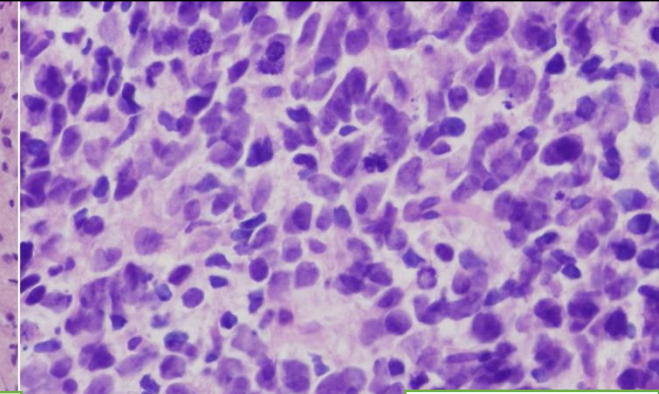
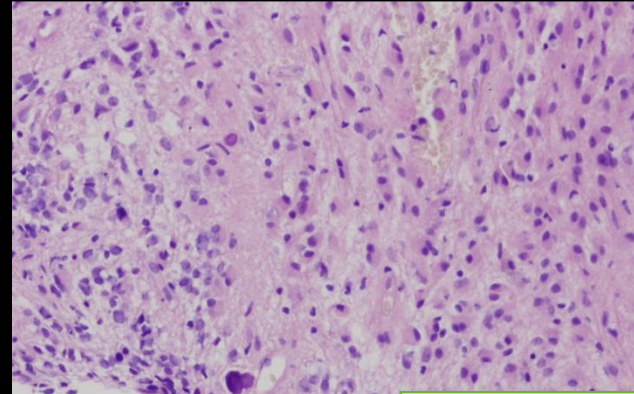
BRAF



39-ročná žena, nádor I. T. I.dx.

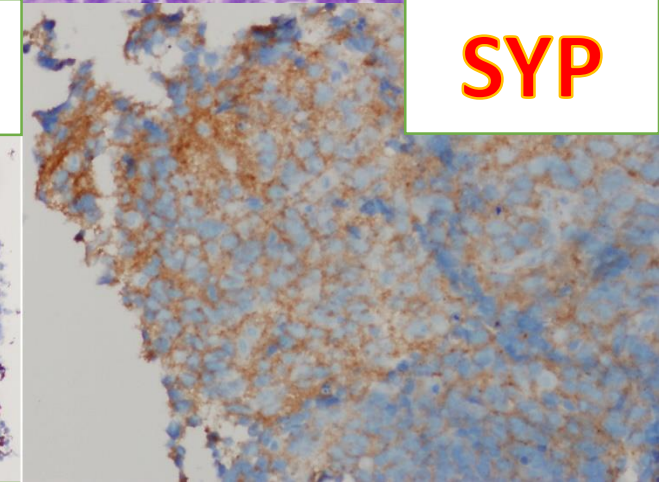
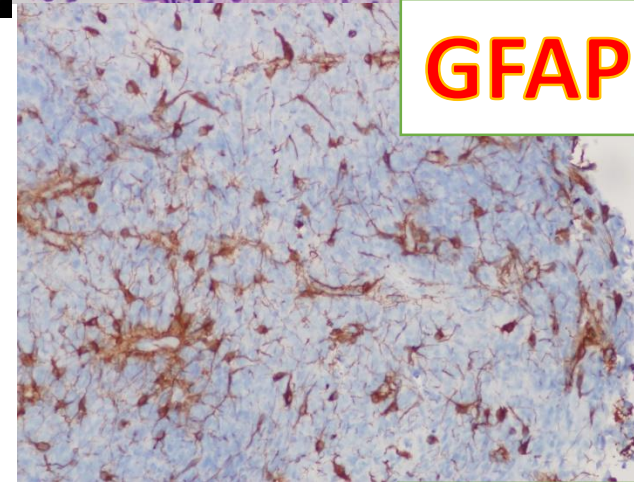
## Glioblastoma with a primitive neuronal component

- Neuronálne markery iba v PNET-like fókusoch
- Obe zložky majú alterácie typické pre GBM (p53, PTEN, EGFR...)
- MYCN / MYC amplifikácia iba v PNET zložke v ~40 %
  
- Tendencia k diseminácii likvorom
- Iná liečba (cisplatina, RT)



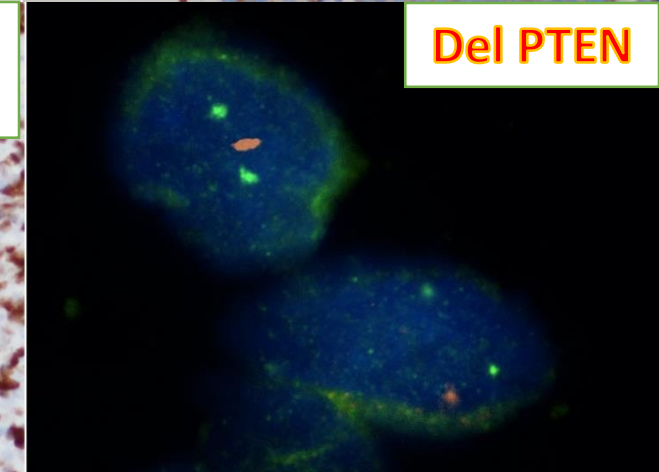
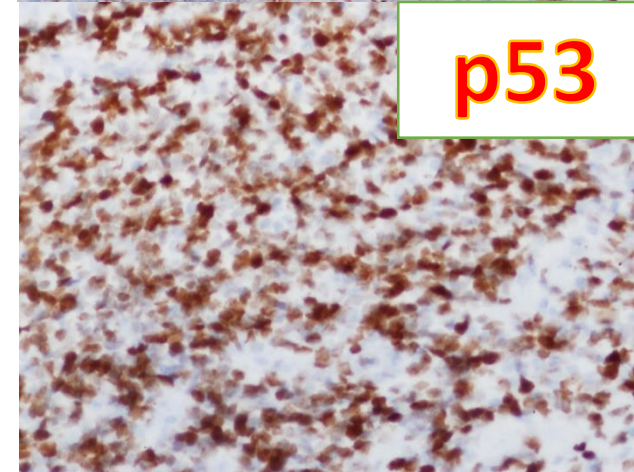
GFAP

SYP



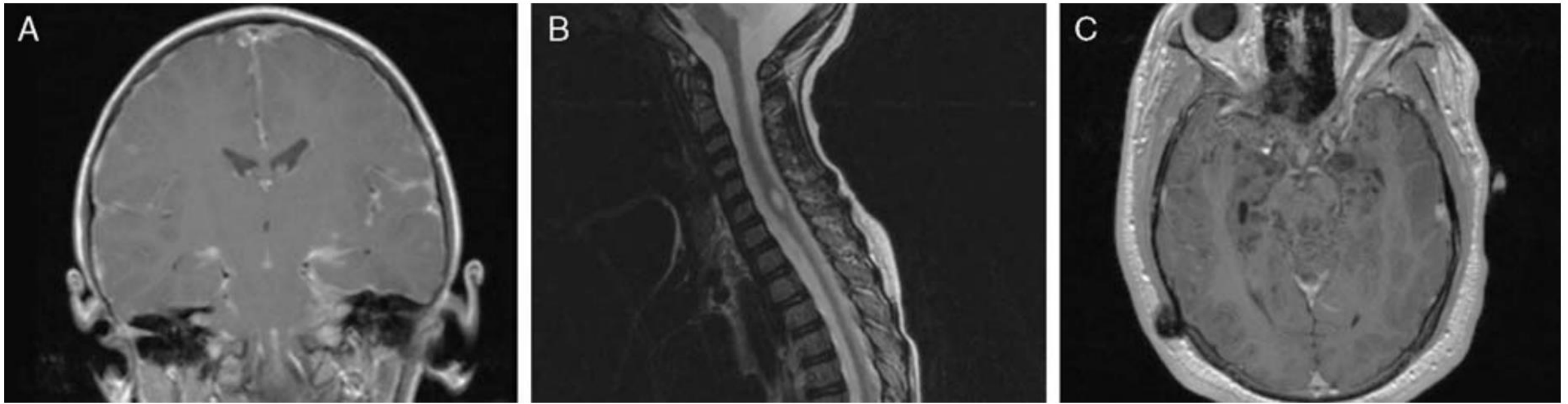
p53

Del PTEN



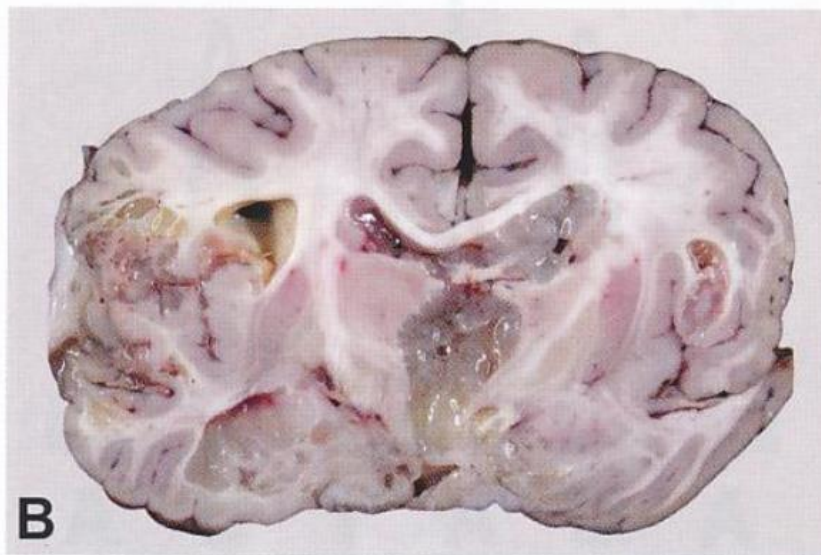
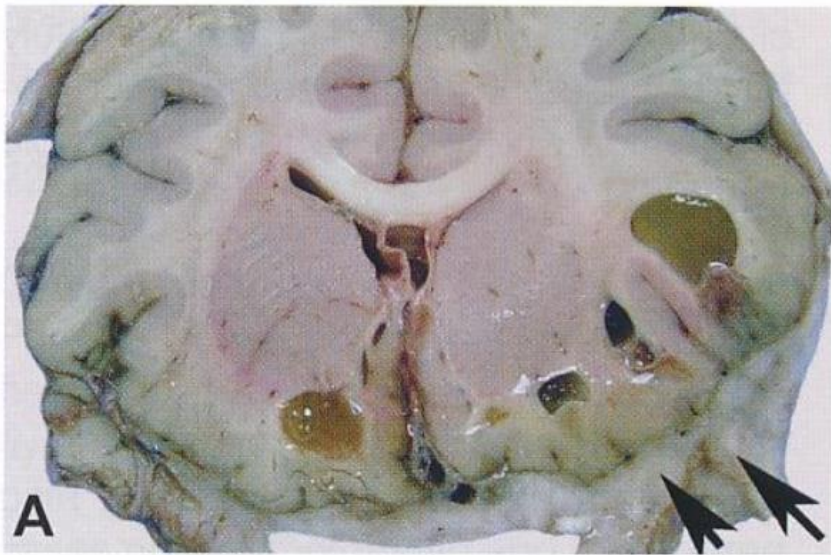
# Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor

- ODG-like nádor s leptomeningeálnym rozsevom a pomalou progresiou
- Prevažne u detí / mladých dospelých
- Zatiaľ nemá grade (väčšina vyzerá ako LG, ale môže mať HG morfológiu)
- Vysoký výskyt súčasnej *KIAA1549-BRAF* fúzie a del 1p alebo codel 1p/19q
- *IDH* – wildtype
- Nádor známy viac ako 70 rokov
  - Primary leptomeningeal oligodendrogliomatosis, disseminated oligodendroglioma-like leptomeningeal neoplasm....



**FIGURE 1.** A, Coronal T1-weighted MRI showing diffuse leptomeningeal thickening and contrast enhancement over the brain surface. B, Sagittal T2-weighted MRI showing an intramedullary mass at C6-7 (case 2). C, Axial T1-weighted MRI showing cystic lesions around the midbrain and medial temporal lobes.

Schniederjan et al. Am J Surg Pathol 2013;37:763–771



**Fig. 6.34** Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour. **A** Diffuse leptomeningeal thickening (arrows) is a consistent feature on postmortem studies; parenchymal cysts may also be encountered in some cases, usually in a superficial location. **B** Note the extensive intraventricular involvement, as well as the parenchymal cysts. **C** Extensive spinal leptomeningeal involvement.

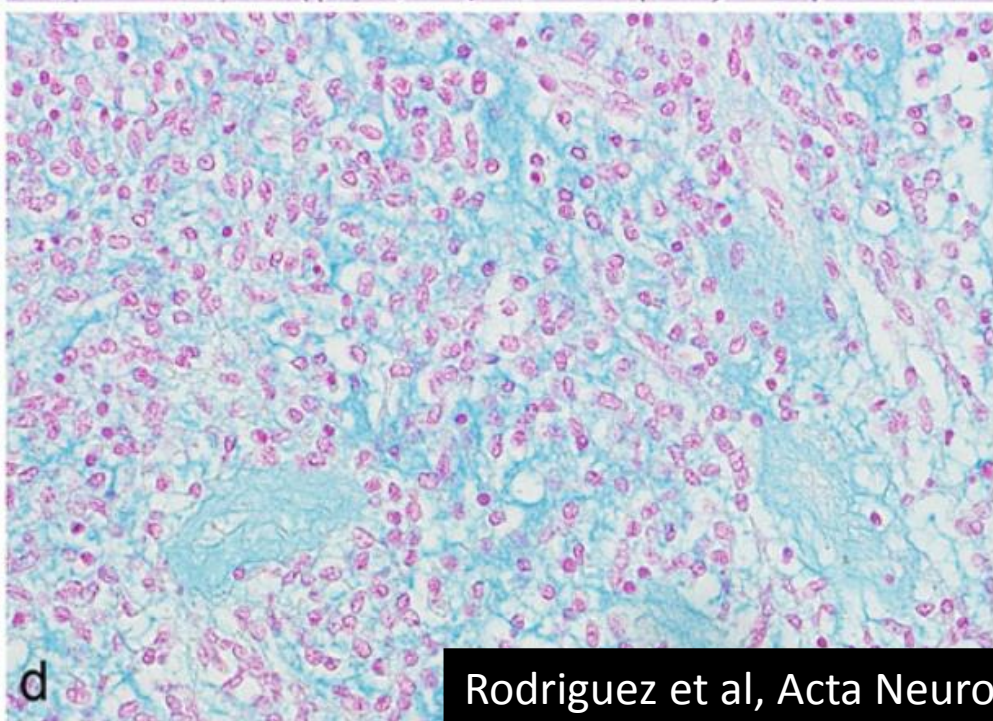
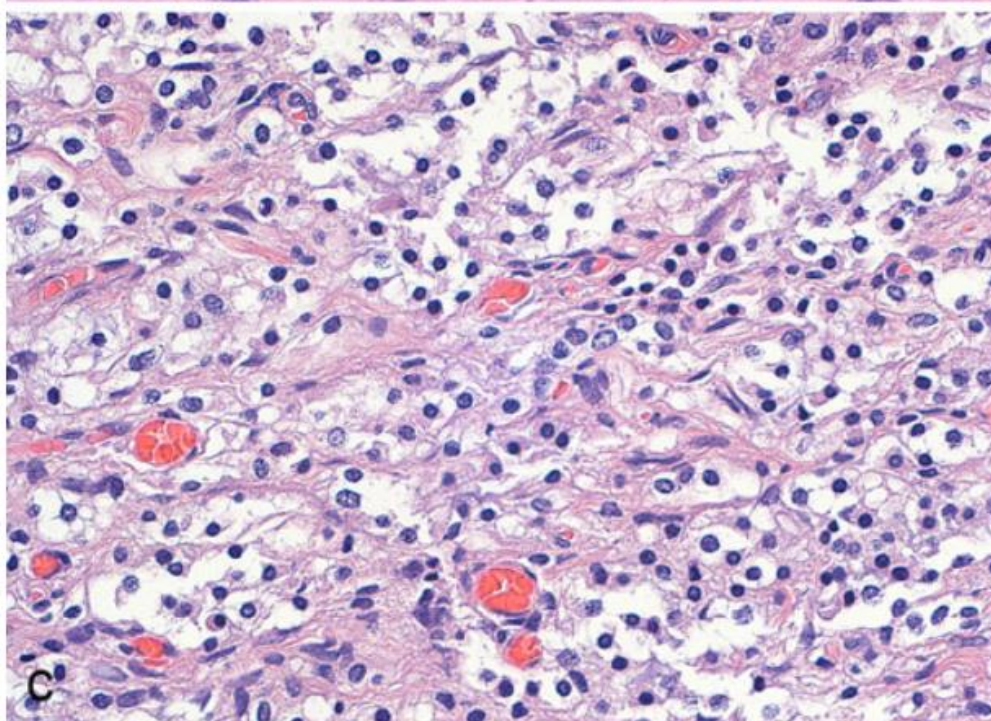
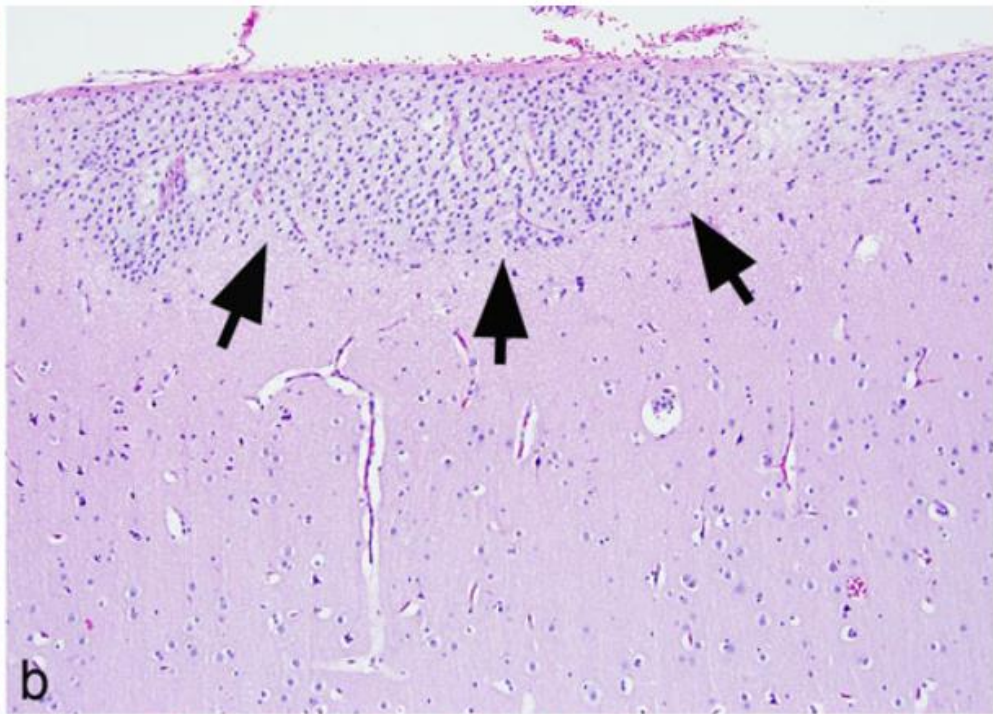
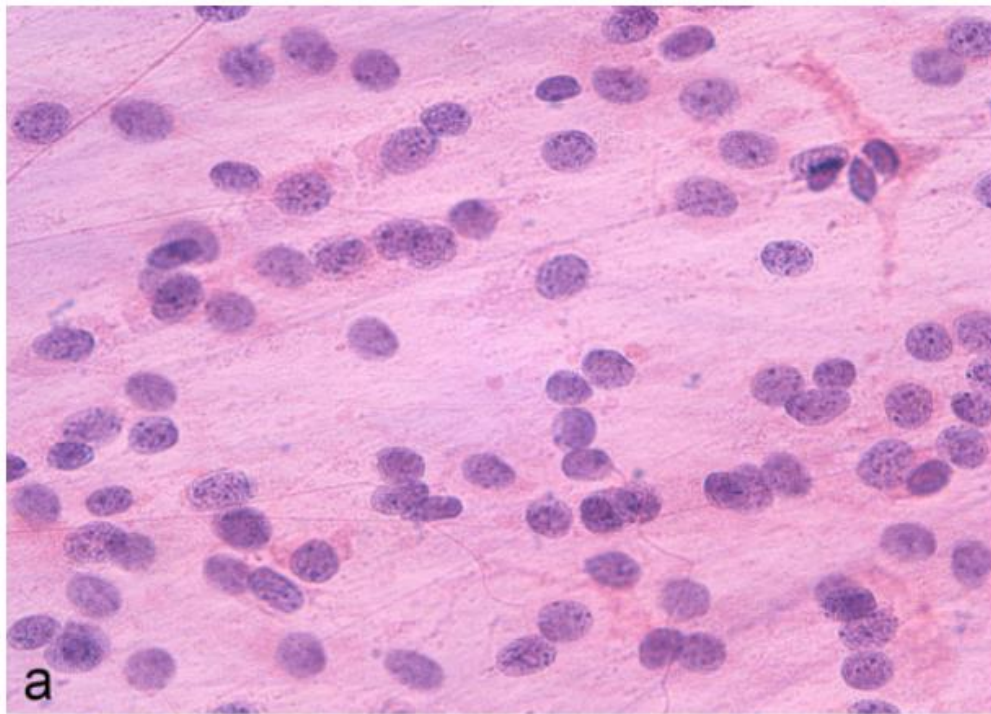
**WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System**

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

The grid contains the following images:

- Top row: Gross specimen of a brain, MRI scan of a brain, and a histological section of a tumor.
- Middle row: Histological sections of different tumor types, showing cellular morphology and arrangement.
- Bottom row: A diagram of the CNS showing tumor locations, a histological section of a tumor, and a diagram of the CNS showing tumor locations.

WHO





# Ďalšie významné zmeny vo WHO 2016

- Meduloblastóm, AT/RT, CNS-PNET → **prof. Zámečník**
- Nádory periférnych nervov → **Michael Michal**
  - Melanotic schwannoma
    - samostatná jednotka, ide o low grade malígný nádor, asociovaný s Carney komplexom
  - Varianty MPNST s lepšou prognózou
    - Epithelioid MPNST
    - MPNST with perineurial differentiation
  - Nová kategória - Hybrid peripheral nerve sheath tumors

# Molekulová klasifikácia ependymómov

- Dobré známe problémy s gradingom EPN
- grade (GII vs GIII) by nemal byť použitý pri rozhodovaní o liečbe
- Supratentoriálne EPN a EPN zadnej jamy sú odlišné ochorenia (zatiaľ bez dopadu na liečbu)
- Všetky budúce štúdie by mali zahŕňať centrálné review histológie a genetickú klasifikáciu

# Molekulová klasifikácia ependymómov

- Konsenzus: 9 demograficky, klinicky a geneticky definovaných skupín, 3 v každom kompartmente
  - Spinálne **sub-EPE**, spinálne **myxopapilárne EPN** a spinálne **GII-GIII EPN**
  - Infratentoriálne **sub-EPE**, **EPN A** (kojenci a malé deti – zlá prognóza), **EPN B** (adolescenti a mladí dospelí – lepšia prognóza)
  - Supratentoriálne **sub-EPN**, supratentoriálne **RELA-EPN** (deti aj dospelí, veľmi zlá prognóza), **YAP1-EPN** (prevažne deti, dobrá prognóza-deeskalácia liečby?)

# Molekulová klasifikácia ependymómov

- Zatiaľ jediná nová jednotka: **ependymoma RELA-fusion positive**
  - > 70 % supratentoriálnych EPN
  - Fúzia *C11ORF95* – *RELA*
  - Marker zlej prognózy
- Problémy s FISH... lepšia je PCR
- Imuno L1CAM

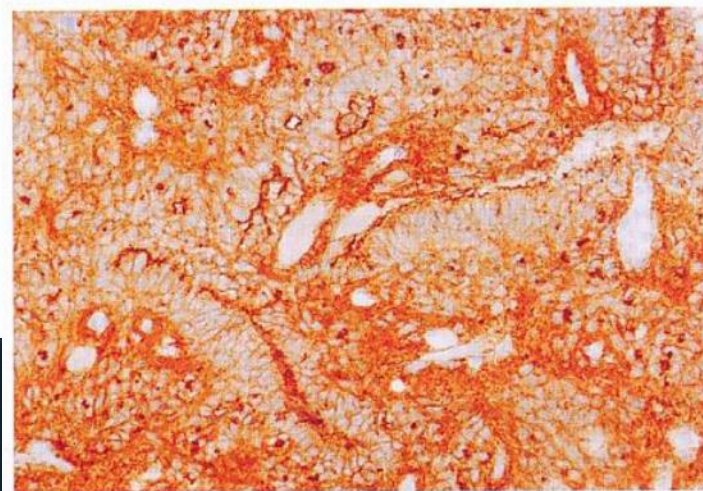
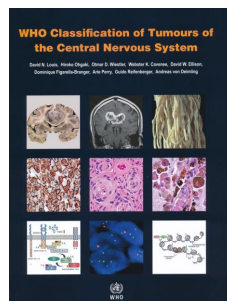


Fig. 3.15 *RELA* fusion-positive ependymoma. L1CAM protein expression correlates well with the presence of a *RELA* fusion gene.

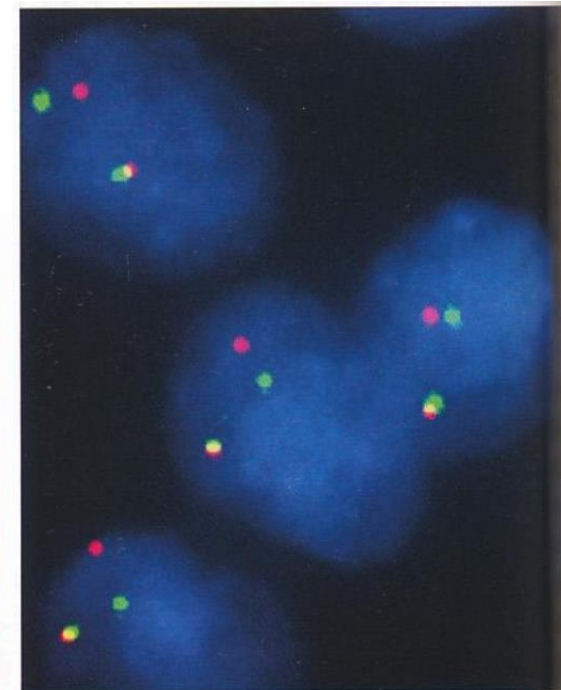
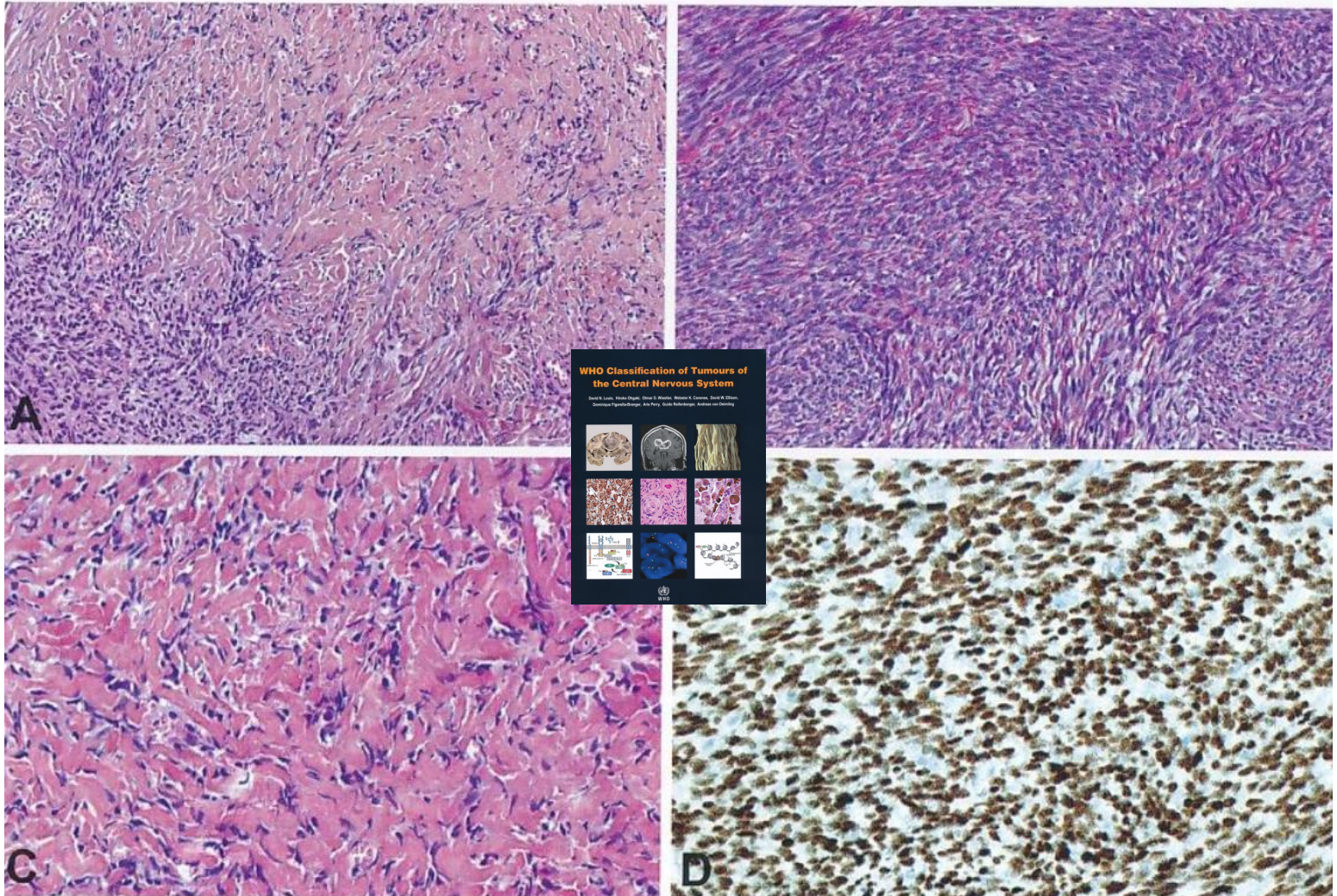


Fig. 3.16 *RELA* fusion-positive ependymoma. Interphase FISH with break-apart probes around the *RELA* gene. Overlapping probes (yellow) indicate an intact *RELA* gene, but probe separation (red/green) occurs with rearrangement of the *RELA* gene.

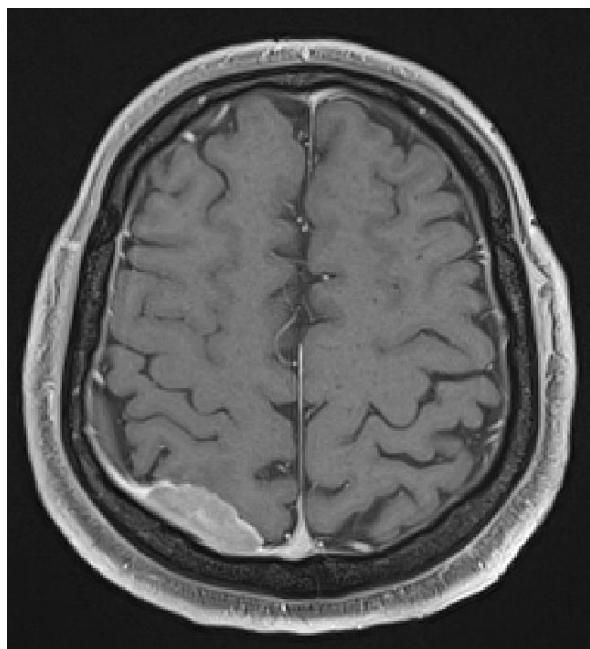
# Solitary fibrous tumor/Hemangiopericytoma

- SFT = GI
- HPC <5 mitóz = GII
- HPC  $\geq$ 5 mitóz = GIII
  
- *NAB2-STAT6*
  
- STAT6 imuno

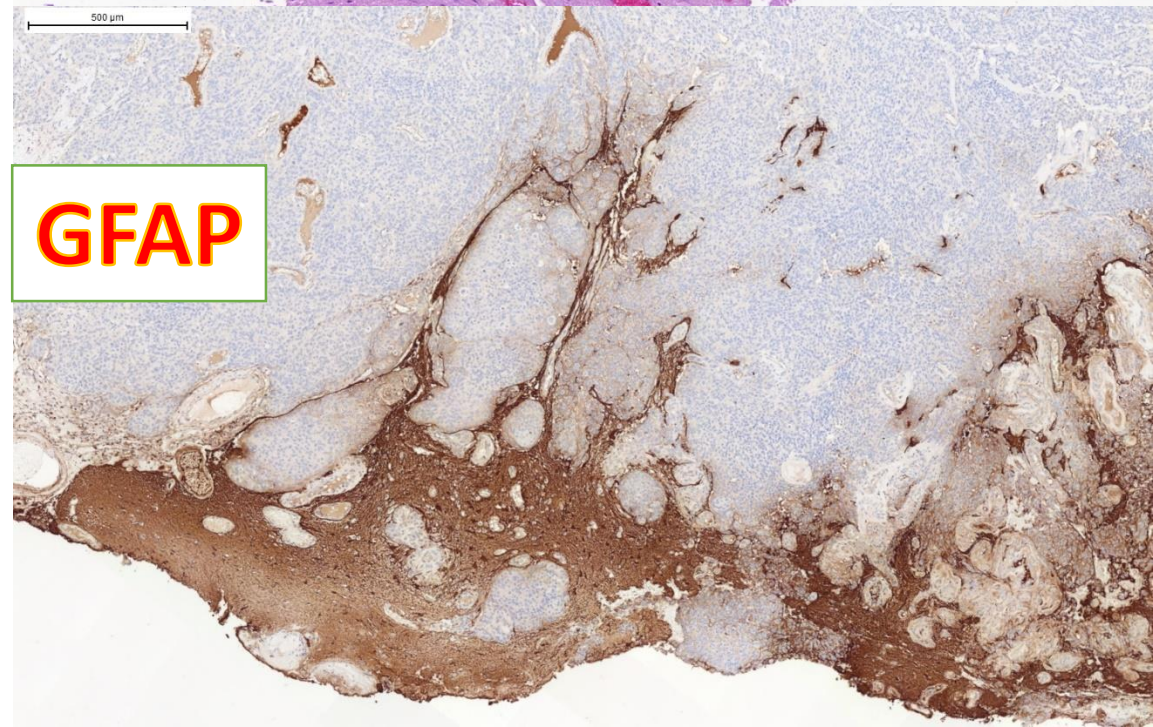
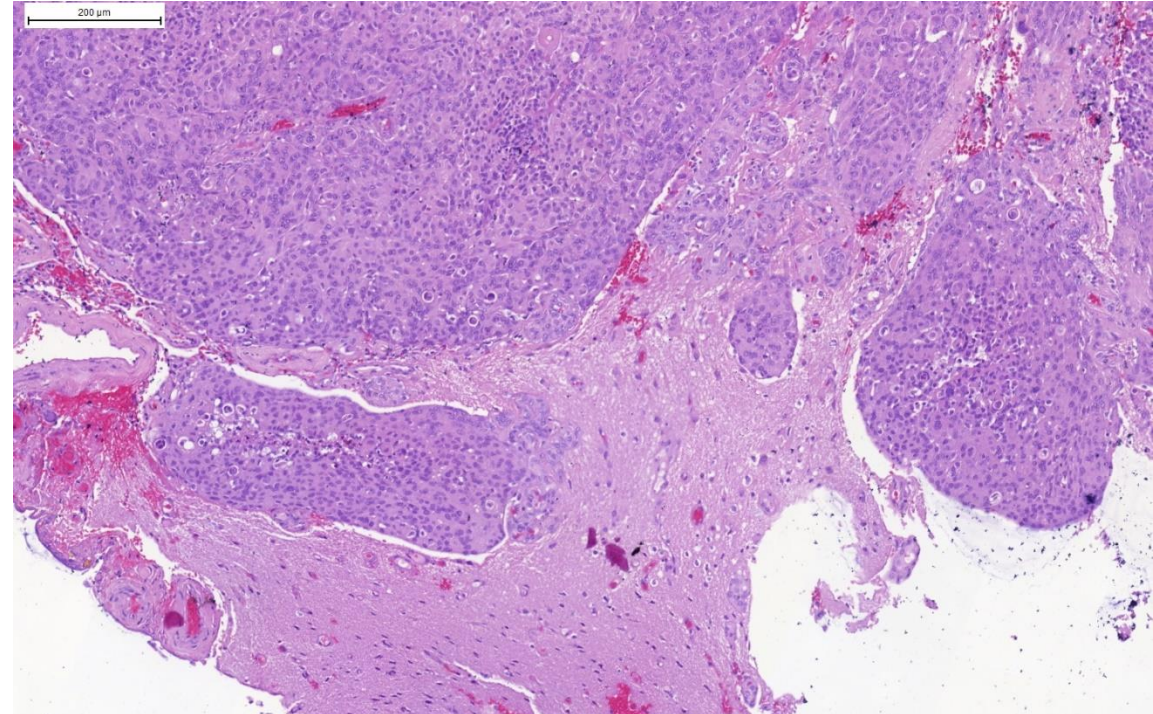


# Atypical meningioma

- Pridané kritérium invázie do parenchýmu



55 ročný muž, meningiom  
parietálne vpravo

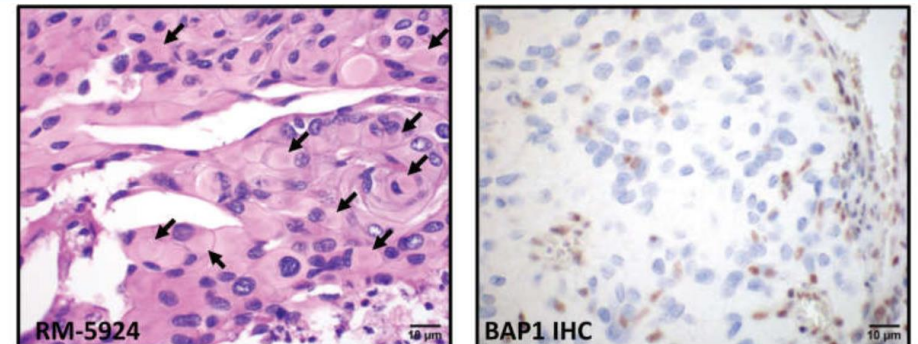


# Stratifikácia rizika meningiómov?

- WHO grading je aktuálne najlepší stratifikačný systém, ale zďaleka nie dokonalý
- jasné guidelines pre grade I (observácia) a grade III (adjuvantná RT)
- nejasný manažment grade II – ponechané na konsenzus multidisciplinárneho tímu....

# Stratifikácia rizika meningiómov?


- Analýza metylácie DNA → prognosticky významné skupiny meningiómov
- Mutácia promotora *TERT* a mutácia *BAP1* (rabdoidný meningeóm)
  - zlá prognóza
  - strata expresie BAP1 môže navyše viesť k odhaleniu pacienta s „BAP1 cancer predisposition“ syndrómom (uveálny/kožný melanóm, mezotelióm, AdenoCa pľúc, RCC, PTCa)

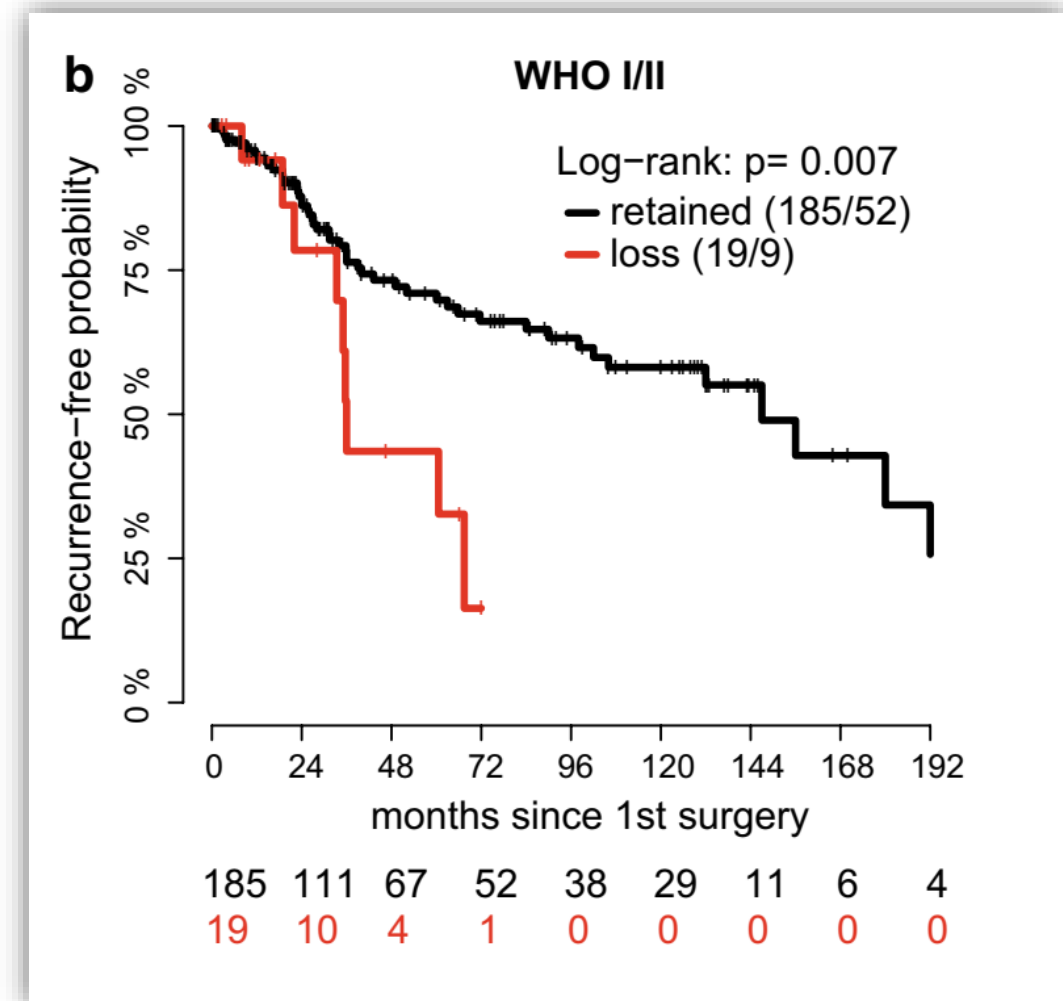
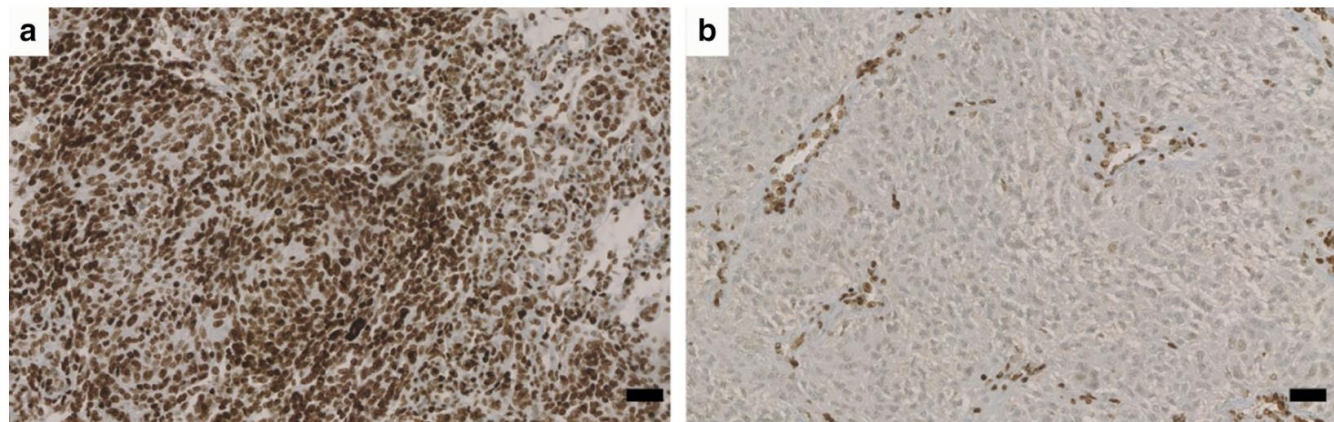






## Loss of histone H3K27me3 identifies a subset of meningiomas with increased risk of recurrence

Leah M. Katz<sup>1</sup> · Thomas Hielscher<sup>2</sup> · Benjamin Liechty<sup>3</sup> · Joshua Silverman<sup>1</sup> · David Zagzag<sup>3</sup> · Rajeev Sen<sup>4</sup> · Peter Wu<sup>1</sup> · John G. Golfinos<sup>4</sup> · David Reuss<sup>5,6</sup> · Marian Christoph Neidert<sup>7</sup> · Hans-Georg Wirsching<sup>8</sup> · Peter Baumgarten<sup>9</sup> · Christel Herold-Mende<sup>10</sup> · Wolfgang Wick<sup>11,12</sup> · Patrick N. Harter<sup>13,14,15</sup> · Michael Weller<sup>8</sup> · Andreas von Deimling<sup>5,6</sup> · Matija Snuderl<sup>3</sup> · Chandra Sen<sup>4</sup> · Felix Sahn<sup>5,6</sup> 



**Kompletná strata expresie H3K27me3 predpovedá riziko rekurencie v skupine meningeómov grade I/II, bez ohľadu na histologický grade alebo rozsah resekcie**

The future  
(is now)

## Next-generation sequencing in routine brain tumor diagnostics enables an integrated diagnosis and identifies actionable targets

Felix Sahn<sup>1,2</sup> · Daniel Schrimpf<sup>1,2</sup> · David T. W. Jones<sup>3</sup> · Jochen Meyer<sup>2</sup> · Annekathrin Kratz<sup>1,2</sup> · David Reuss<sup>1,2</sup> · David Capper<sup>1,2</sup> · Christian Koelsche<sup>1,2</sup> · Andrey Korshunov<sup>1,2</sup> · Benedikt Wiestler<sup>4,5</sup> · Ivo Buchhalter<sup>6,7</sup> · Till Milde<sup>8,9</sup> · Florian Selt<sup>8,9</sup> · Dominik Sturm<sup>3,8</sup> · Marcel Kool<sup>3</sup> · Manuela Hummel<sup>10</sup> · Melanie Bewerunge-Hudler<sup>11</sup> · Christian Mawrin<sup>12</sup> · Ulrich Schüller<sup>13</sup> · Christine Jungk<sup>14</sup> · Antje Wick<sup>4,5</sup> · Olaf Witt<sup>8,9</sup> · Michael Platten<sup>4,15</sup> · Christel Herold-Mende<sup>14</sup> · Andreas Unterberg<sup>14</sup> · Stefan M. Pfister<sup>3,8</sup> · Wolfgang Wick<sup>4,5</sup> · Andreas von Deimling<sup>1,2</sup>

- panel 130 génov
- **identifikácia potenciálnych terapeutických cieľov v 37/47 GBM, 9/10 PA, 5/14 medulloblastómov**

## Targeted next-generation sequencing of pediatric neuro-oncology patients improves diagnosis, identifies pathogenic germline mutations, and directs targeted therapy

**Table 3** Potentially targetable genetic alterations identified

Genetic Alteration	Targeted Agent	Tumor Type	# of Patients
PIK3CA sub	mTOR inhibitor	Infiltrative astrocytoma	3
hypermutation	PD-1 inhibitor	Glioblastoma	3
PDGFRA amp or sub	dasatinib	Glioblastoma	3
KIAA1549-BRAF fusion	MEK inhibitor	Pilocytic astrocytoma	2
PTCH1 inactivation	SMO inhibitor	Medulloblastoma, nodular/desmoplastic	2
FGFR1 sub or kinase domain dup	kinase inhibitor	Low-grade glioma	2
H3F3A p.K27M	panobinostat	Diffuse midline glioma	2
AKT3 amp	mTOR inhibitor	Glioblastoma	1
MAP2K1 exon 2 small in-frame del	MEK inhibitor	Low-grade astrocytic neoplasm	1
ATG7-RAF1 fusion	MEK inhibitor	Pleomorphic xanthoastrocytoma	1
CDK4 amp	palbociclib	Glioblastoma	1
SMARCB1 del	EZH2 inhibitor	Chordoma	1
PALB2 inactivation	PARP inhibitor	Medulloblastoma	1

**Abbreviations:** sub, missense mutation; amp, amplification; dup, duplication; del, deletion; EZH2, enhancer of zeste homolog 2.

- panel 510 génov
- v 25/31 (81%) prípadov mala genetika dopad na manažment
  - zmena diagnózy
  - potenciálne terapeutické ciele
  - zárodočné mutácie

Ďakujem za pozornosť

svajdler@yahoo.com