

WHO 2016 KLASIFIKÁCIA Z POHLADU DETSKÉHO ONKOLÓGA

Košice, 27. apríl 2018

Ladislav Deák, ODOH DFN Košice

WHO 2016- MOLEKULÁRNA KLASIFIKÁCIA

- ◉ Pokrok v molekulárnych technológiách- pokrok v genetike nádorov CNS u detí
- ◉ NGS- genomické sekvenovanie - dysregulácie signálnych dráh, identifikácia vedúcich mutácií
- ◉ porozumenie tumorigenézy, rovnaká histológia, ale rôzna molekulárna genetika, rôzne správanie
- ◉ presnejšia diagnostika, prognóza, cielená liečba

WHO 2016- INTEGROVANÉ DIAGNÓZY

- ⊙ histopatologická + genetická charakteristika
- ⊙ 4 najčastejšie nn: meduloblastóm, ependymóm, HGG/ DIPG, LGG
- ⊙ Meduloblastóm- 2. najčastejší CNS Tu, 5 r. OS SR 86%, HR 66%
- ⊙ odlíšenie od ostatných embryonálnych Tu - hSNF5/INI1 mutácie u AT/RT, ETANTR-(sPNET), meduloepithelióm, ependymoblastóm

WNT MB

- ⊙ MB- 4 molekulárne podskupiny, rôzna klinika
- ⊙ Wnt MB: aktivácia Wnt signálnej dráhy
- ⊙ zložka APC génu (zár. mutácia pri Famil. adenomat. polypóza), predispozícia MB
- ⊙ sporadicky (somatická mutácia), 10% MB
- ⊙ translokácia betakatenínu do jadra, aktivácia transkripcie a up- regulácia protumorigenných génov- Cyclin D1, MYC

WNT MB CONT

- ⊙ 80% mutácia génu CTNNB1, monozómia 6, ICH -
- nukleárny betakatenín
- ⊙ staršie deti a adolescenti, klasický MB, 10 r OS > 95%
- ⊙ deeskalácia liečby (redukcia csRT na 18 Gy, 6 cyklov chemo)

SHH MB

- ◉ SHH: Sonic Hedgehog signálna dráha
- ◉ Gorlin sy (NBCC) - zárodočná mut. PTCH 1, sporadický MB- somatická mut. PTCH1, SMO, SUFU, 15- 30% MB
- ◉ Deti < 3 roky, dospelí, nodular/ dezmoplastický podtyp
- ◉ stredná prognóza, 5r OS 75%
- ◉ ICH expresia proteínu GAB1, SFRP, GLI1, del. 9q
- ◉ cielená liečba SMO inhibítory- prvá cielená liečba MB

3. A 4. PODSKUPINA MB

- ⊙ 3. podsk: 25-28%, časté metastázy, LC/A, najhoršia prognóza
- ⊙ žiadna predispozičná zárodočná mutácia, najčastejšie mutácie SMARCA4 génu. 3a-MYC amplifikácia, 3b- MYC negatívna. Efekt PI3 kinázy a mTOR inhibítorov
- ⊙ 4. podsk: najčastejšia, 35%, najmenej preskúmaná, klasický MB

MB ZÁVER

- ⊙ Heterogenita MB- intenzifikácia liečby v 3. podskupine- najhoršia prognóza, deeskalácia liečby v prípade Wnt skupiny, cielená liečba napr. SMO inhibítormi v SHH skupine, budúcnosť- cielená th pre všetky podskupiny MB
- ⊙ Okrem intertumorálnej heterogenity aj intratumorálna- napr. mets MB sú odlišné od primárneho ložiska- zohľadniť pri cielenej liečbe

EPENDYMÓM

- ⊙ 3. najčastejší Tu mozgu, chemorezistentný
- ⊙ 5 rôzne podtypy: RELA fúzia pozitívne a negatívne (supratentoriálne), CIMP +ve a –ve (ZJ) a spinálne tu.
- ⊙ RELA fúzia +: aktivácia NF- kapaB signálnej dráhy, 70% , agresívne
- ⊙ RELA fúzia - : 30%, lepšia prognóza

EPENDYMÓM CONT

- ◉ CIMP+ve: získ 1q, 80% ZJ, anaplastické, mladší
- ◉ CIMP- negatívne: viacpočetné chromozomálne abnormality, starší vek, dobrá prognóza
- ◉ Spinálne: menej ako 10%, NF2 mutácie, myxopapilárna histológia, dobrá prognóza

HGG

- ⊙ GBM, AA, AO- anapl. oligodendrogliom, gliomatosis cerebri, DIPG
- ⊙ OS <10%, RT prechodný efekt, chemo neúčinné
- ⊙ IDH1 mutácia- adult. AA, AO- extremne zriedkavá v pediatrii
- ⊙ 1p/19q delécia- dg adult. Oligodendrogliomu
- ⊙ Adultná onkológia- ak sú negatívne, je to GBM, aj bez histologických známk

ADULT VS PED GBM

- ◉ Adultný GBM: mutácie PTEN, EGFR, IDH1 (sek. GBM, 98%)
- ◉ Ped GBM: prevažuje PDGFRa amplifikácia a delécia inhibítora cyklín- dependentnej kinázy (CDKN2A/B delécia), zriedkavo IDH1/2 mutácia
- ◉ Špecifická histónových mutácií u detí: H3 génu (H3F3A)

PED GBM

- ⊙ 4 metylačné podskupiny: H3K27 mutácia, H3G34 mutácie, PDGFR α amplifikácia, žiadna z týchto (mezenchymálna podskupina)
- ⊙ Histónová mutácia K27M v H3F3- **difúzne stredočiarové gliómy** (DMG 71%, DIPG 80%)
- ⊙ zlá prognóza, mladší pacienti (11 r.)
- ⊙ Výlučná prítomnosť PDGFR α a MYC v H3K27M mutovaných nádoroch
- ⊙ H3G34- adolescenti, mladí dospelí

DIPG

- ◉ DIPG: expresia EGFR a PDGFR α
- ◉ Štúdie: Inhibítory EGFR- nimotuzumab
- ◉ Inhib PDGFR α - dasatinib
- ◉ H3K27M mutácia
- ◉ Histologicky GBM 80%, ale geneticky odlišné:
- ◉ Absencia MGMT metylácie v DMG/ DIPG
H3K27M mutovaných- neúčinnosť TMZ
- ◉ GBM 40% má MGMT hypermetyláciu- účinný TMZ

TP53 MUTÁCIA, CMMRD A GLIÓMY

- ⊙ TP53 mutácia- a expresia abnormálneho p53 proteínu- asociácia s mnohými nádormi, Li-Fraumeni sy, hereditárne gliomy
- ⊙ P53 signálna dráha- hlavne GBM
- ⊙ CMMRD- hereditárny predispozičný sy, bialelická zárodočná mutácia v jednom z 4 MMR génov, časté HGG

HGG ZÁVER

- ◉ Molekulárna a biologická odlišnosť ped HGG oproti adult HGG (liečba adul. HGG $\neq$ ped HGG)
- ◉ Ped HGG heterogenné, veľký rozdiel hemisferálne, stredočiarové- rôzna genéza bb
- ◉ Genetický mozaicizmus (rôzna amplifikácia v rôznych bb jedného tu) a intratumorálna heterogenita- častejšia v ped HGG vs ost. ped. malignity

LGG

- ⊙ 3 veľké skupiny (astrocytické, oligodendrogliálne , neuronálne)
- ⊙ Gr. I- PA, Gr. II.: fibrilárny/difúzny astrocytom
- ⊙ PA- najčastejší nádor mozgu detí, excelentné prežívanie (> 95%), donedávna mechanizmus relapsu nepoznaný
- ⊙ **fúzia** génu KIAA1549 a BRAF onkogénu- aktivácia MAPK signálnej dráhy, v 70% **PA ZJ**, žiadna IDH mutácia

LGG CONT

- ◉ Difúzny astrocytóm (gr. II): IDH1/2 mutácia (76%), žiadna BRAF fúzia
- ◉ **BRAF V600E** mutácia- pleomorfný xantoastro (66%), gangliogliomy (25%), difúzny astro, pilomyxoidný, PA supratentoriálny (15%)
- ◉ **MYB gene** amplifikácia - difúzny astro (60%), PA (41%), MYBL1 proteín – mutovaný v difúzných astro, angiocentrický glióm
- ◉ **FGF** (FGFR dráha) - tumorigenézu LGG detí

LGG-TS

- ⊙ TS- hereditárna porucha, tvorba benígnych tu v rôznych orgánoch, mozgu- mutácie 2 génov, TSC1,TSC2, riziko LGG.
- ⊙ TSC1,2- negatívny regulátor mTOR
- ⊙ mTOR inhibítory- Everolimus- štandard liečby SEGA

LGG- CIELENÁ LIEČBA

- ⊙ Cieľ **mTOR, BRAF, MAPK** dráha
- ⊙ Preklinické testy inhibitorov PI3K/mTOR-
Everolimus, FII
- ⊙ Fázy I, II klinických štúdií, napr. Dabrafenib-
TKI, inhibítor proteínu BRAFV600E mutácie
- ⊙ RAF multikináza inhibítor Sorafenib FII, MEK
inhibítor AZD6244, F I

MOLEKULÁRNA GENETIKA - ZÁVER

- ⊙ odhalila tumorigenézu
- ⊙ definovať nádorové ochorenia podľa rovnakých patogenetických mechanizmov, správania, (genotypu, nie fenotypu- histológie)
- ⊙ zlepšila diagnostiku, prognostické parametre, otvára možnosť cielenej liečby
- ⊙ Nové štúdie- kombinovať nové lieky s „štandardnými“, efektívnejšia, menej toxická liečba pre agresívne tumory

POĎAKOVANIE

- ◉ Patológia UN LP KE-
prim.Dr. Gmitter
- ◉ Čytopathos BA-
prim.Dr. Rýchly
- ◉ Genetika NOU- Ing.
Čermák

