

CNS daganatok diagnosztikája 2008-ban: a napi rutint (is) érintő változások

**Molnár Péter and Bernd Scheithauer
OEC, Debrecen & Mayo Clinic**



**100 éve született Dr. Endes Pongrácz
Professzor Úr.**

Fontosabb változások

Új daganat formák.

A molekuláris módszerek iránti igény.

Diagnosis, prognosis, predictio.

Magunkkal hordozott problémák:

Diffúz vs. körülírt glioma (pilocytaer daganatok);

OD, OA – az „oligo~” önmagában!

Kevert tumorok gradusa vs. GBM!

Új daganat-formák WHO 2007.

- **Angiocentrikus glioma, ICD-O 9431/1, Gr. I.**
- **Atypusos chorioid plex. papilloma, ICD-O 9390/1, Gr. II.**
- **Extraventricularis neurocytoma, ICD-O 9506/1, Gr. II.**
- **Papillaris glioneuronális tu. (PGNT), ICD-O 9509/1, Gr. I.**
- **A IV. agykamra rozettát-képző glioneuronális tumora, ICD-O 9509/1, Gr. I.**
- **A pineális régió papilláris tumora, ICD-O 9395/3, Gr. II/III.**

Új daganat-formák WHO 2007.

- **Pilomyxoid astrocytoma, ICD-O 9425/3, Gr. II.**
- **Anaplastic medulloblastoma, ICD-O 9474/3, Gr. IV.**
- **Pituicytoma, ICD-O 9432/1, Gr. I.**
- **Az adenohypophysis orsósejtes oncocytomája, ICD-O 8291/0, Gr. II.**

Új szöveti mintázatok („patterns”)

- **GBMO:** ~ oligodendroglioma komponenssel;
- **ScGBM:** Small cell glioblastoma;
- **Glioneuronális** tumor neuropil-szerű szigetekkel;
- Medulloblastoma **myogén differenciációval** vs. medullomyoblastoma;
- Medulloblastoma **melanotikus differenciációval**;
- CNS-PNET (a CNS primitív neuroectodermális tumorai elsősorban **supratentorialisan**).
- Gliomatosis cerebri – „pattern”? Gr. II/III.

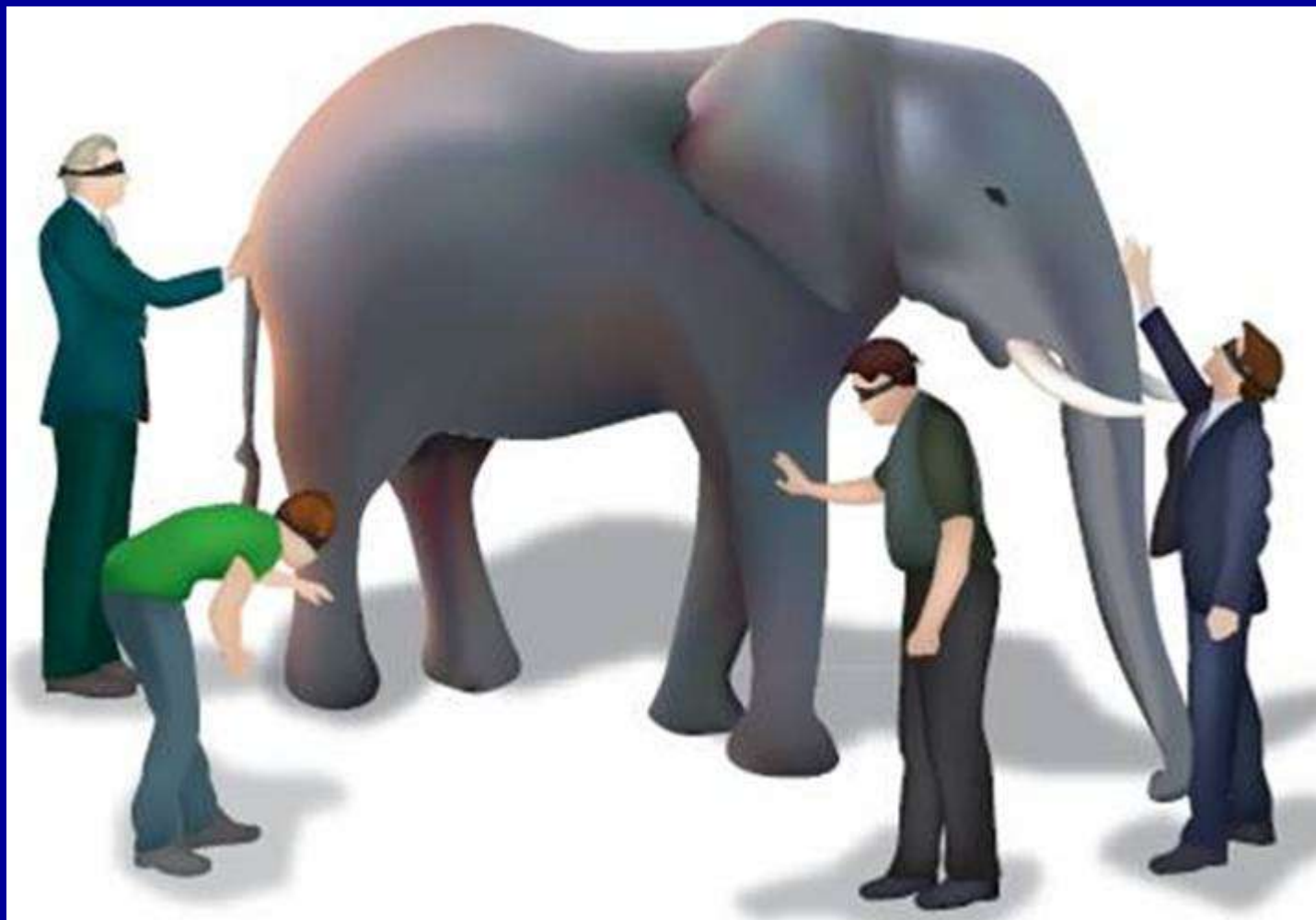
Astrocytaer tumorok osztályozásának fejlődése

- **2000.** A molekuláris és genetikai sajátosságok először kaptak szerepet, de még egyelőre tisztázatlan maradt diagnosztikus-, prognosztikus- és prediktív jelentőségük.

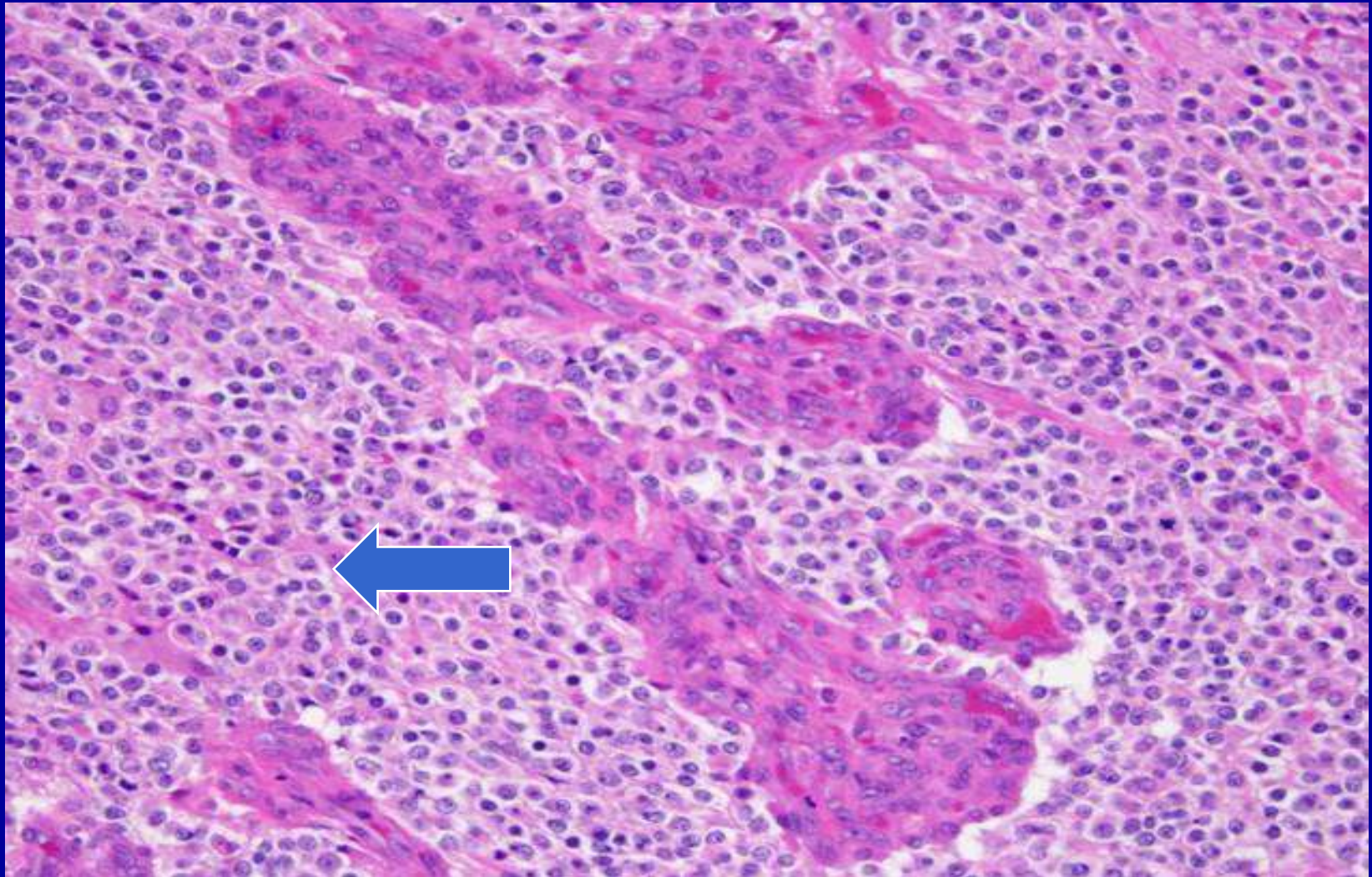
Körülírt = „Circumscribed” = Gr. I. Ma is kérdés: pilocytaer daganatok?

- **2007.** Új ‘*entitás*’-ok, elsősorban morfológiai kritériumok és klinikai lefolyás alapján.

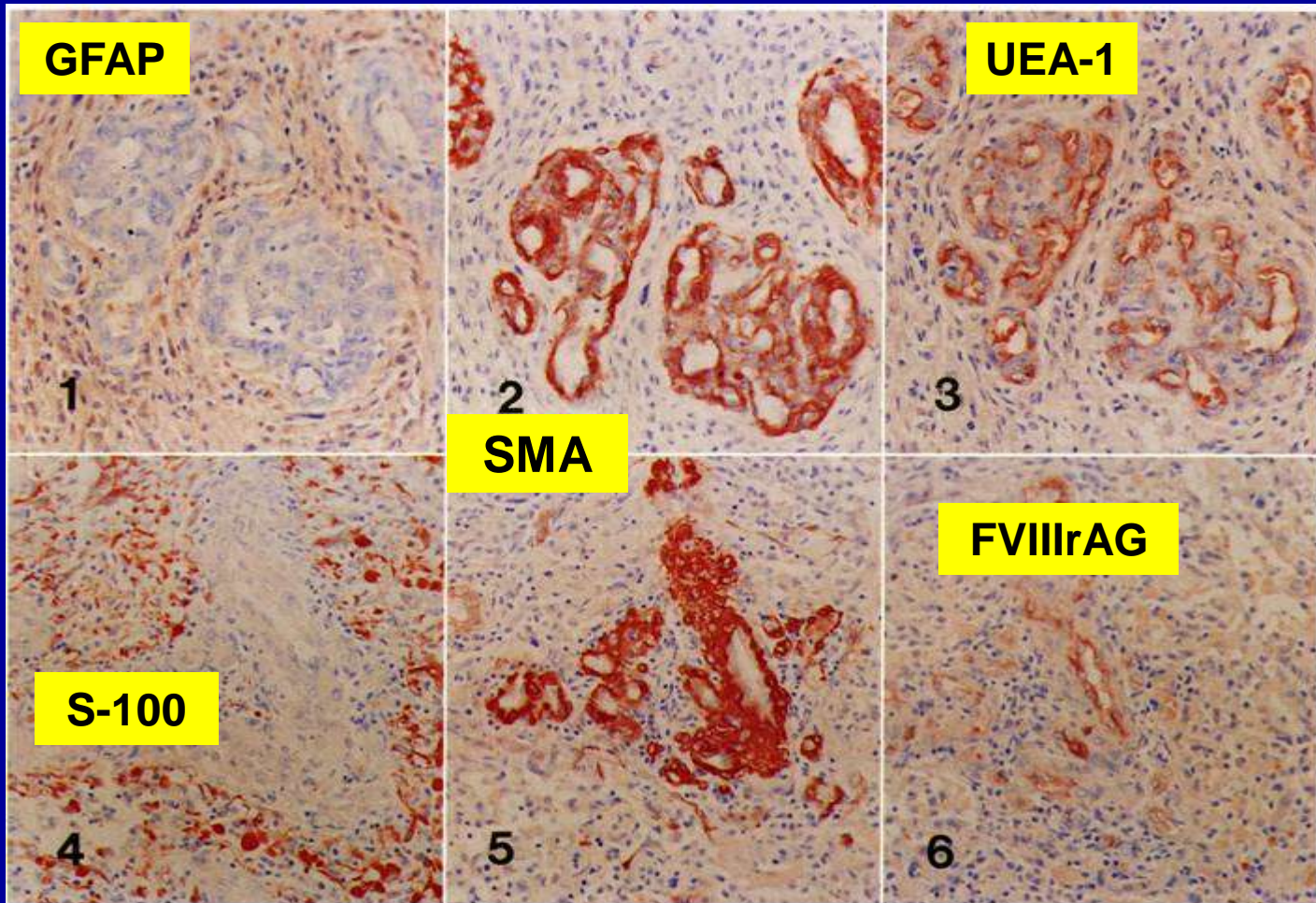
„Vakon” – egyértelműen használható kritériumok nélkül – a fenotípus sem határozható meg!



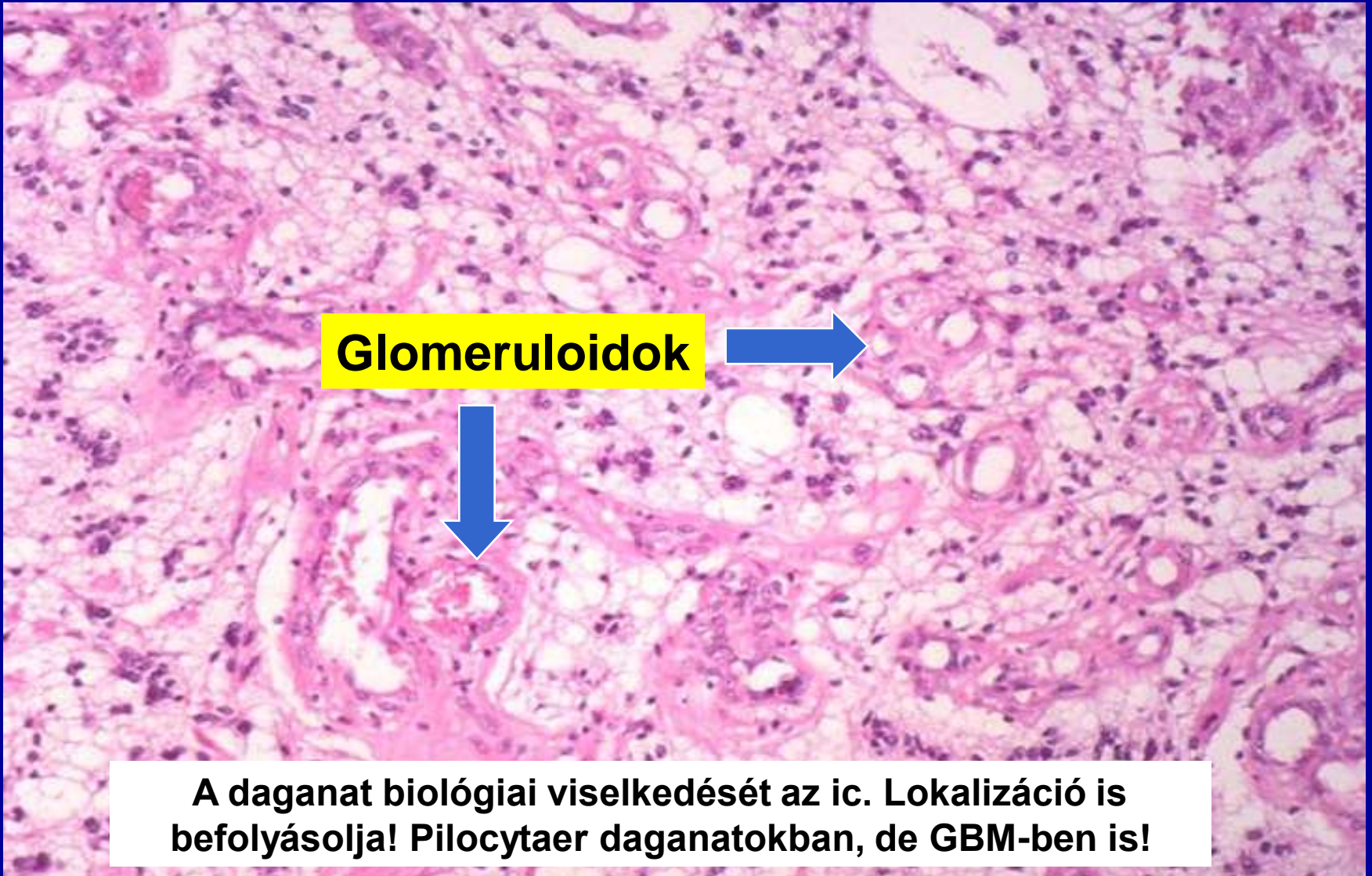
Endothel burjánzás



A glomeruloid burjánzás alapja a simaizom hyperplasia



Pilocytaer astrocytoma Gr. I.



Oligodendrogliális tumorok

- Oligodendroglioma (OD) Gr. II.
- Anaplasticus oligodendroglioma Gr. III.

Oligo-astrocytaer daganatok

- Oligoastrocytoma (OA) Gr. II.
- Anaplasticus (OA) Gr. III.
- **“Oligodendrogliális GBM” Gr. IV.**
Nem ugyanaz, mint a GBMO!
1p19q vs metiláció!

Molecular diagnostic testing*

Célzott (targeted, tailored) kezelés

Diagnosztikus tesztek.

Prognosztikus markerek.

Prediktív molekuláris jellemzők:

- 1p19q ko-deléció (PCV); *Parciális deléció?*
- MGMT metiláció (Temodal);
- EGFR-PI3K-útvonal. Amplifikáció; Mut.:
EGFRvIII (Gefitinib. Tarceva). *AKT, mTOR, PTEN!*

* Yip et al. Review. JNEN 67: 1-15, 2008.

Molekuláris/genetikai kritériumok

2008. Athén (ISN): parciális 1p/19q deléció – rossz prognózis, PCV nem hat!

2005- : az MGMT promoterének metilációja befolyásolja a Temodal hatását!

2008. október, Frankfurt: MS-PCR, a metiláció mértéke számszerűsíthető (β -globulin párhuzamos meghatározása, arány-számítás).

Kérdés: az epigenetikai szabályozás egyéb résztvevői (ncRNS, stb.)?

Mi a helyzet a „klasszikus” markerekkel?

Ki-67/Mib-1:

NAGYON változó az LI! Alapvetően befolyásolja a mintavétel (CUSA!).

P53/p53 IHC: megbízhatatlan!

Az IHC értékelés *ab ovo* szubjektív, nincs alapvető, elfogadott eljárás (egységes antitest, precíz feltárás, objektív értékelés!). **NB. MINTAVÉTEL!**

P53 Expr. in Reactive CNS Lesions

Kurtkaya-Yapicier, et al, Mod Path 15:300A, 2002

Formalin-fixed

ABC Method

DO-7 (DAKO)

Reactivity

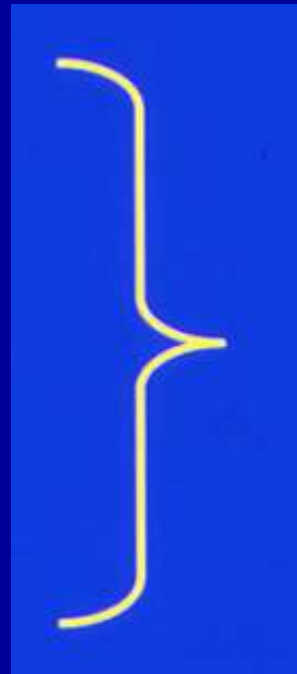
Gliosis

Infarction

Demyelinating Ds

PML

HSV encephalitis



Astrocytes

Histiocytes

Endothelium

Neurons (rare)

Lymphocytes

A p53 reaktivitás nem egyenlő neoplasiával!

WT1 astrogliosisban

„WT1 expression distinguishes astrocytic tumor cells from normal and reactive astrocytes”.

Schittenhelm et al. Brain Pathology 18: 344-353, 2008.

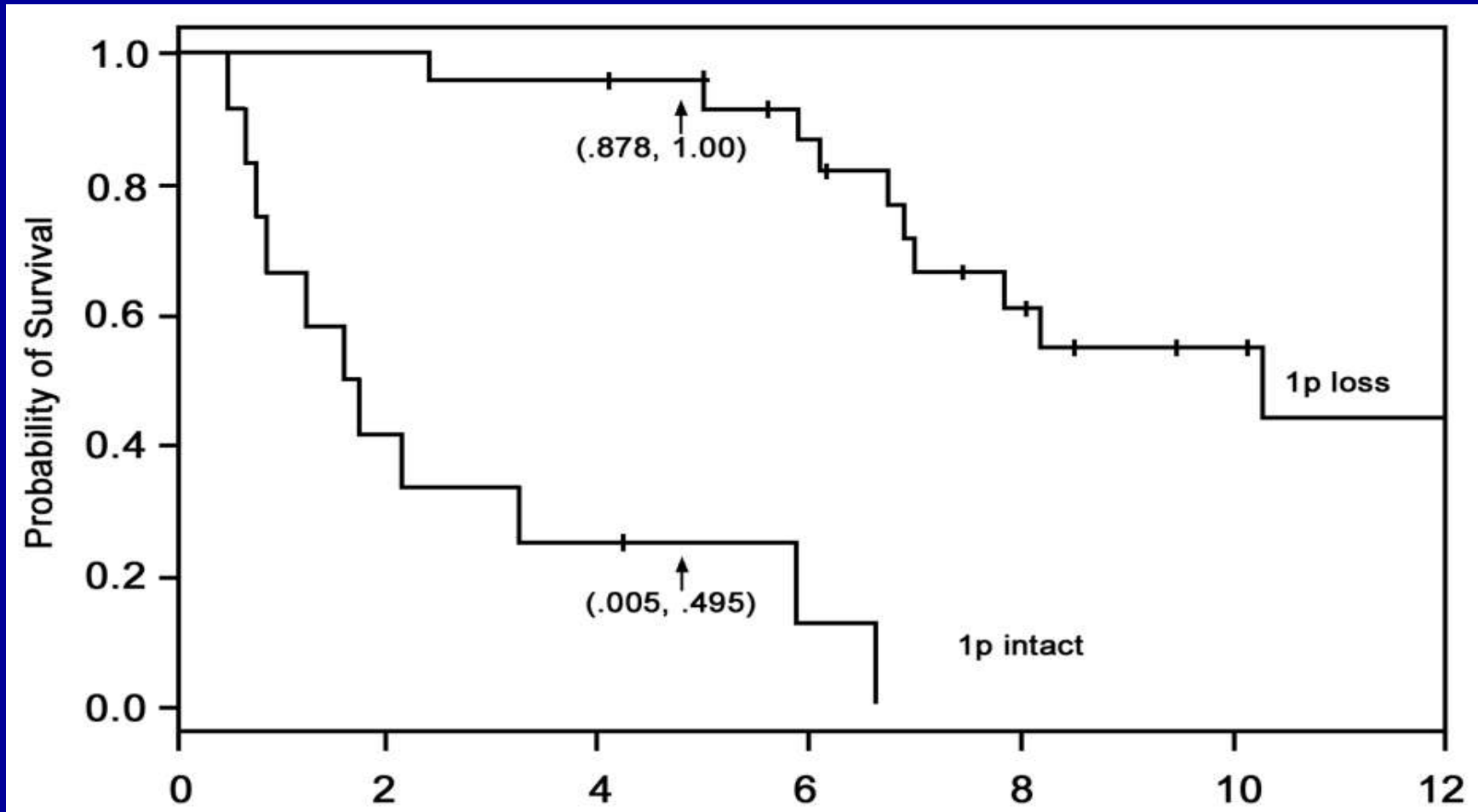
Normális és reaktív állapotokban csak endothelialis IHC dekoráció.

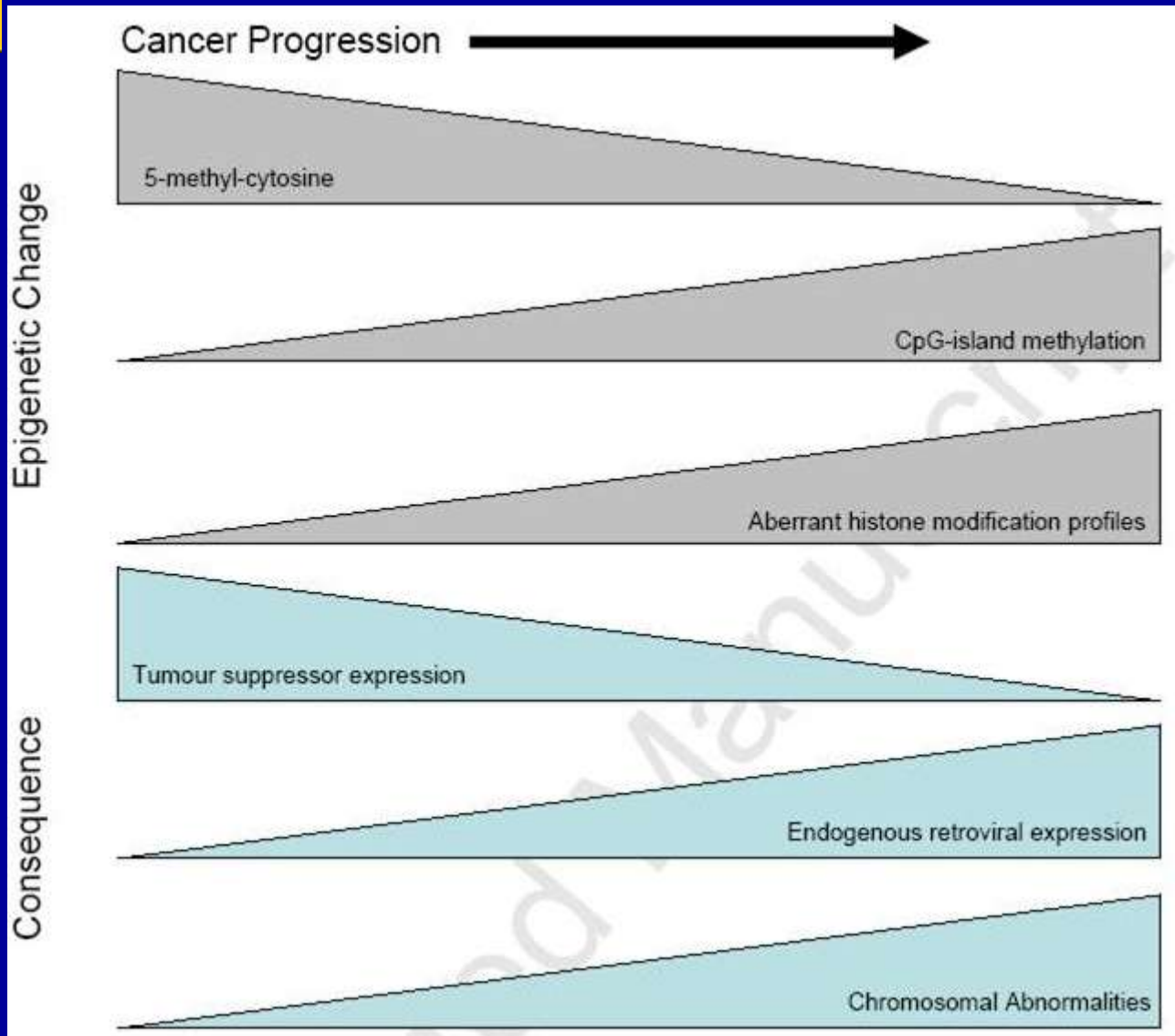
Pilocytaer: 66.7%. Diff. A.: 52.7%. (WHO Gr. II.).

AA (WHO Gr. III.): 83.4%. GBM: 98.1%.

„Cut off value”: 0 IHC dekoráció!

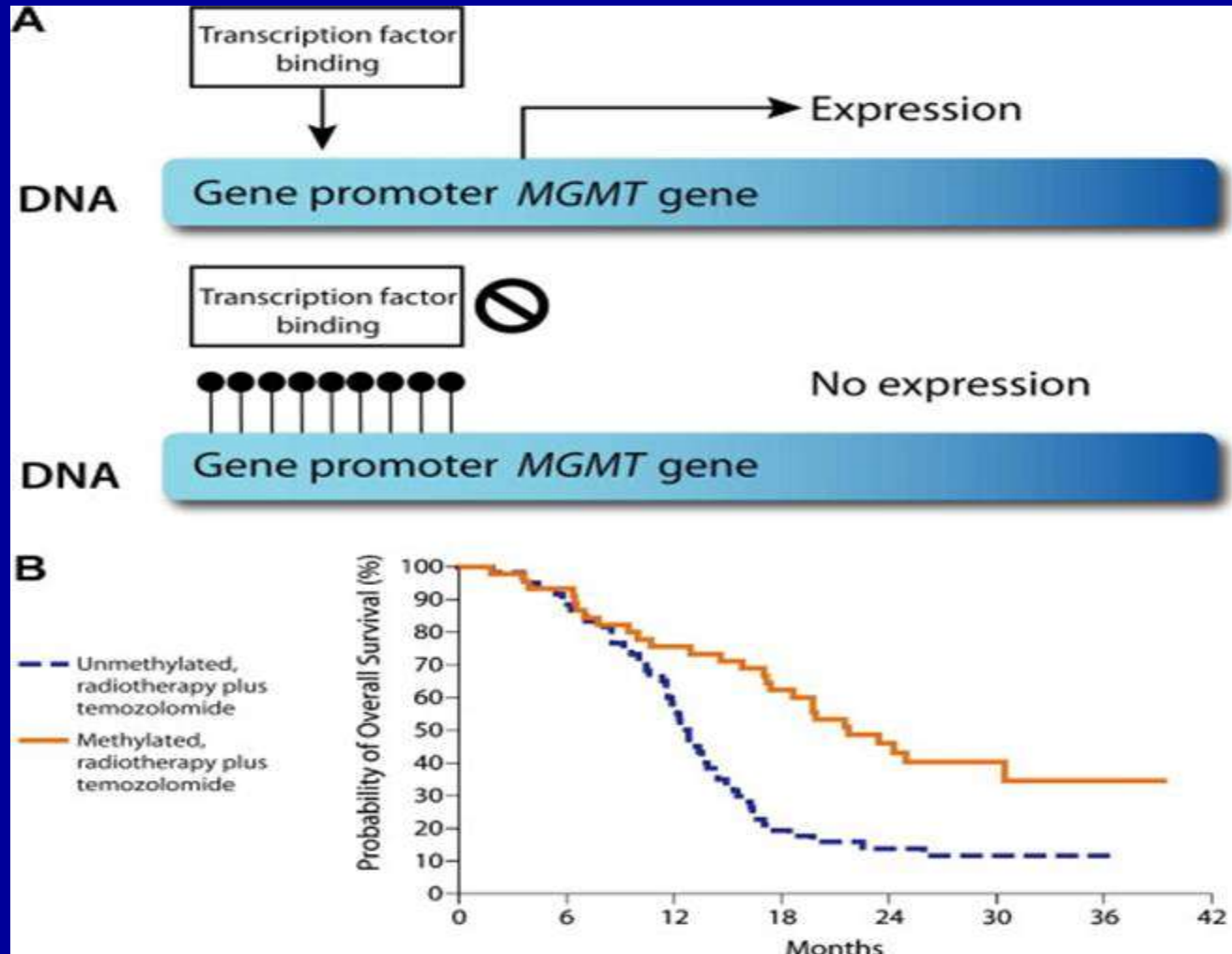
“Oligodendrogliomas” With and Without Loss of 1p





Epigenetic changes and cancer progression. *Hirst & Marra*,
2008. okt. 01.

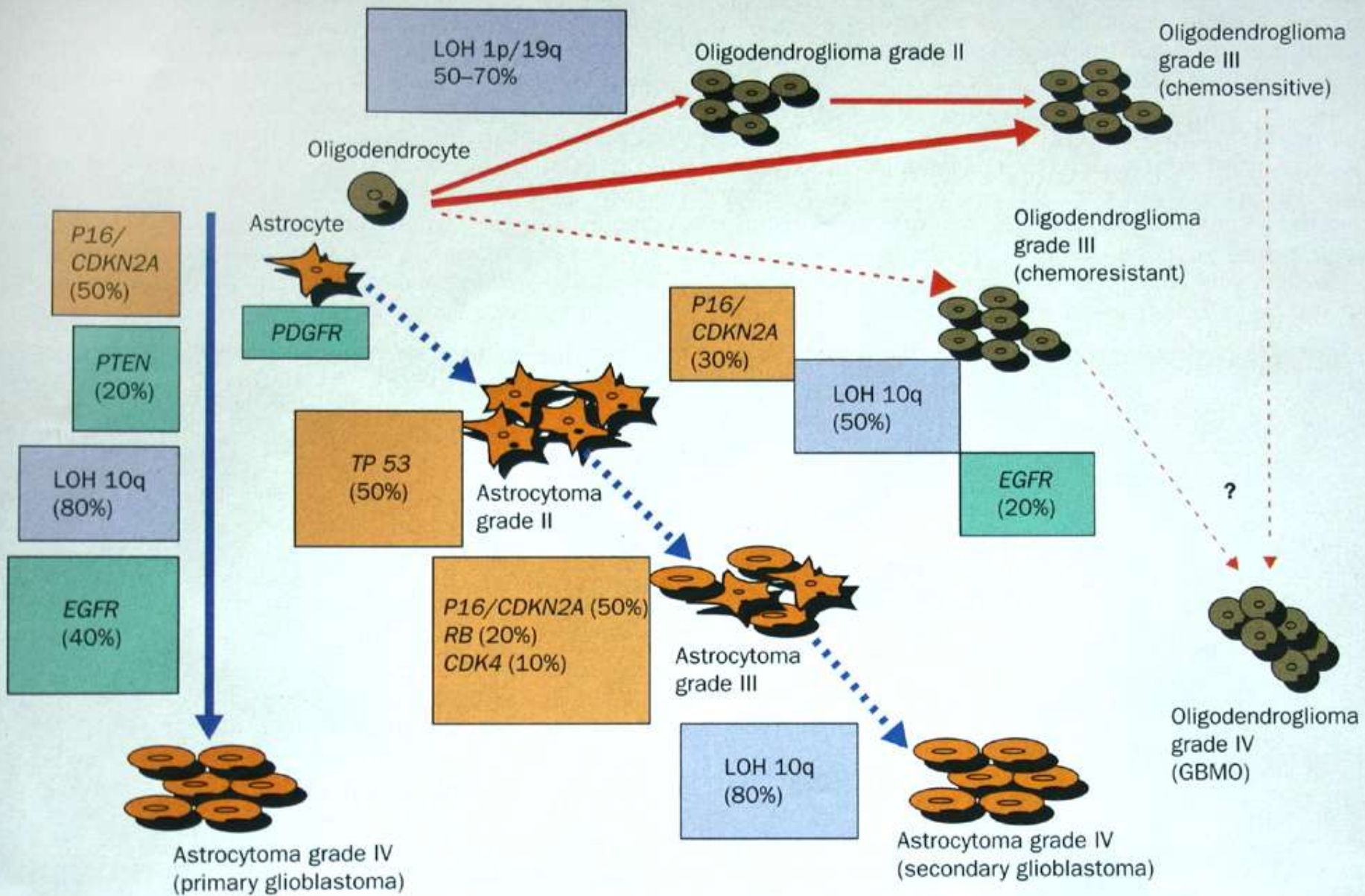
Unmethylated MGMT gene allows gene expression: *Canc Treat Rep 34: 558, 2008.*



Mit tud a pathologus?

1. Eldönti, hogy a daganat glioma-e!
2. Meghatározza, hogy a daganatban van-e és mennyire aktív az MGMT!
3. Lehetősége van immunhistochemiai és molekuláris biológiai (IHC és/vagy MS-PCR) vizsgálatokra.

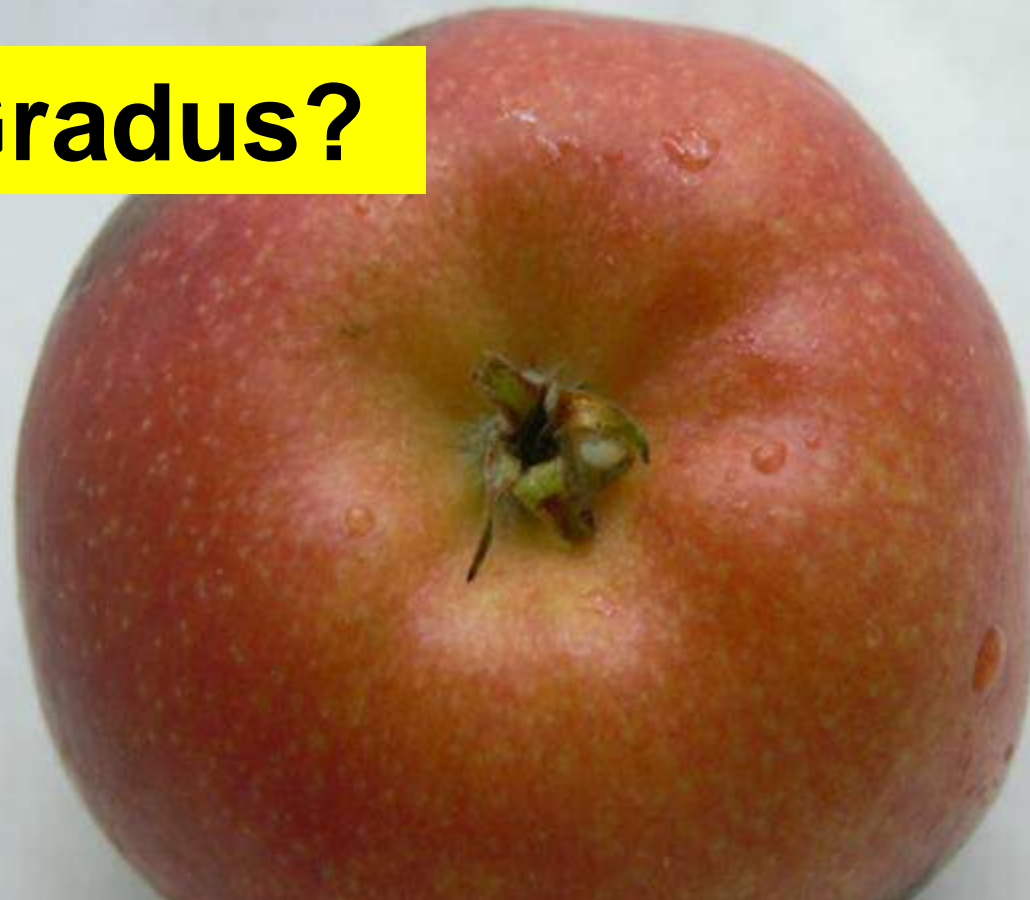
A *promoter CpG hypermethylation* kedvező, ha a kezelés alkiláló-szerekkel (TMZ) történik.





Diagnosis: „alma” !

Gradus?



**Megbízható a makroszkópos
megítélés?**

Gradus?

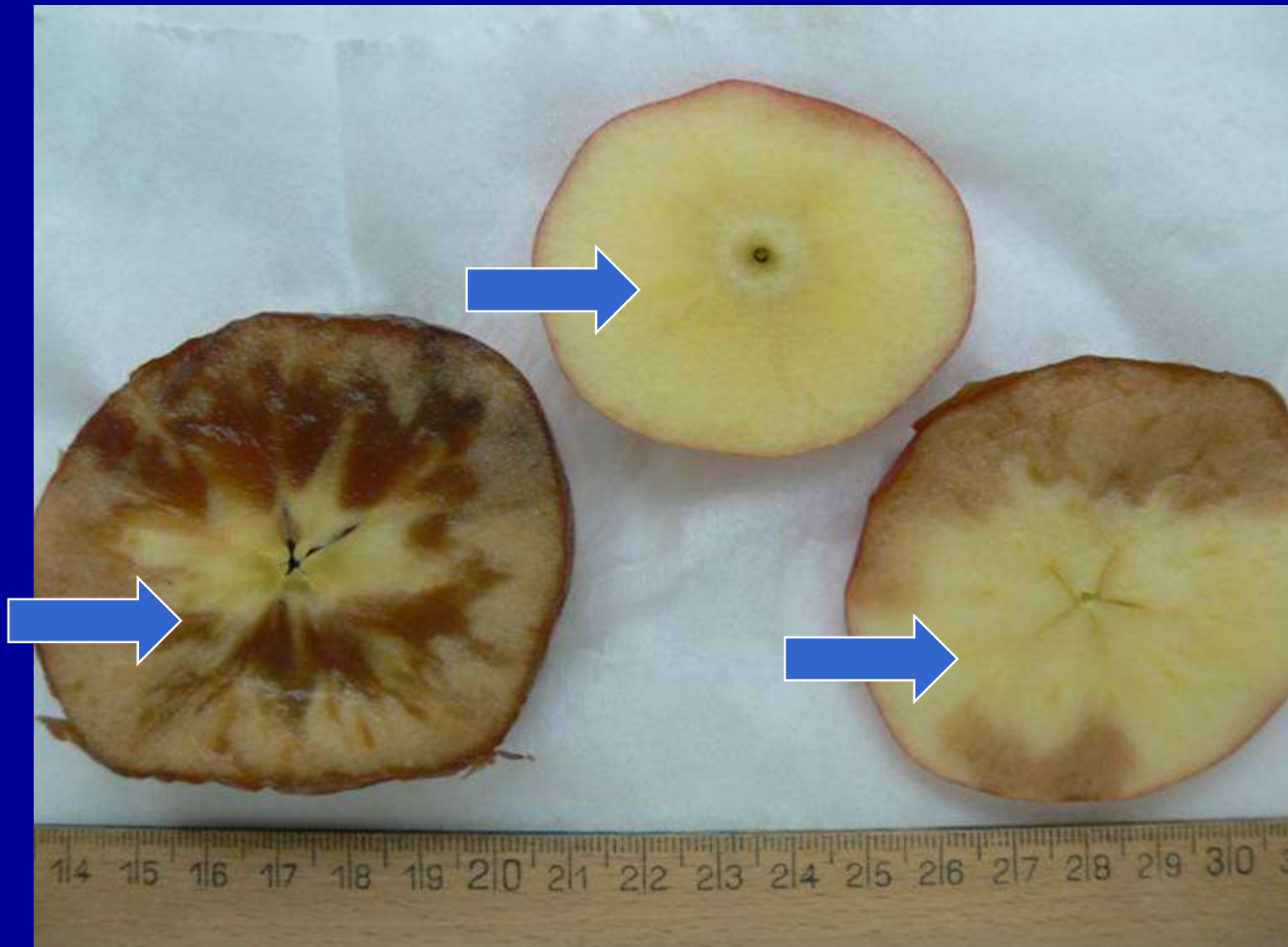


Ugyanaz az alma!

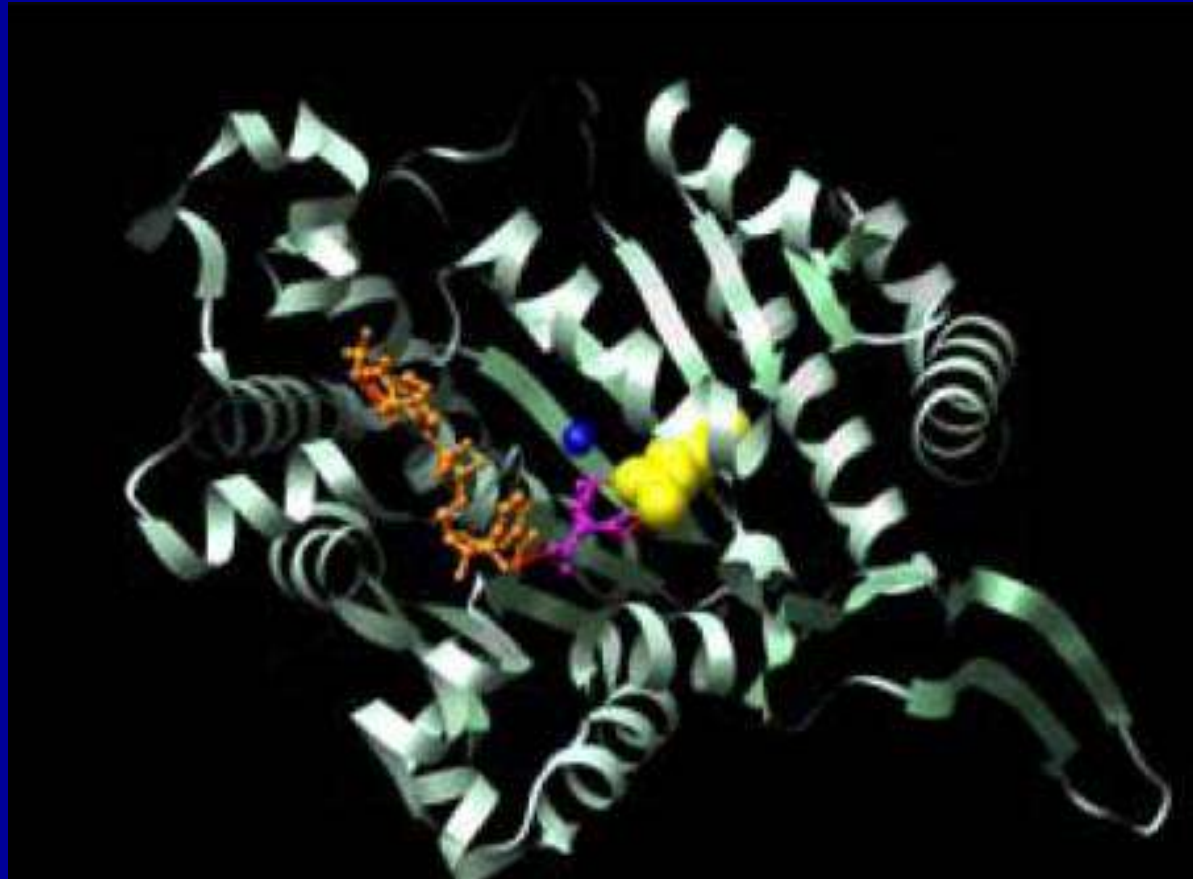
A gliomák intrinsic sajátja a regionális heterogenitás!



MINTAVÉTEL és MINTAMEGOSZTÁS!



An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme

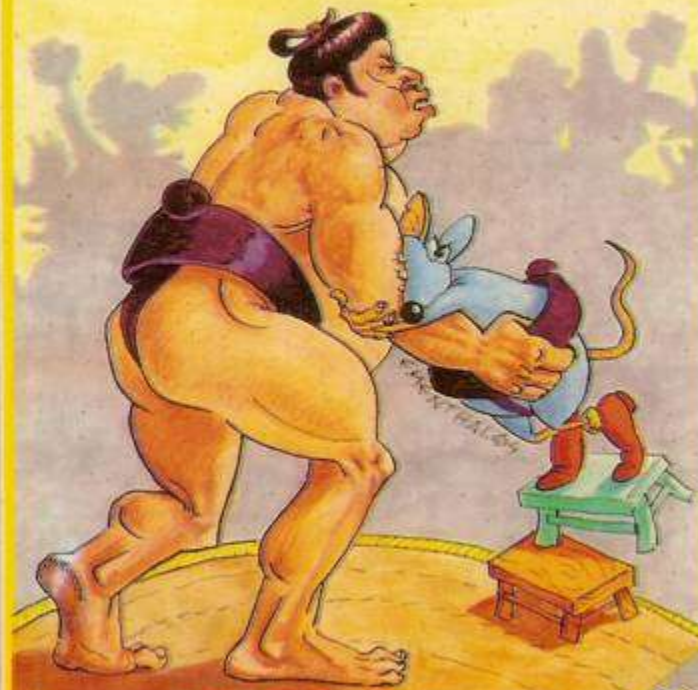


Science Express: 08 September, 2008.

Bertold Brecht: Galilei

A tudomány célja nem a korlátlan tudás ajtajához szolgáló kulcs keresése, hanem a határtalan tévedések megakadályozása!

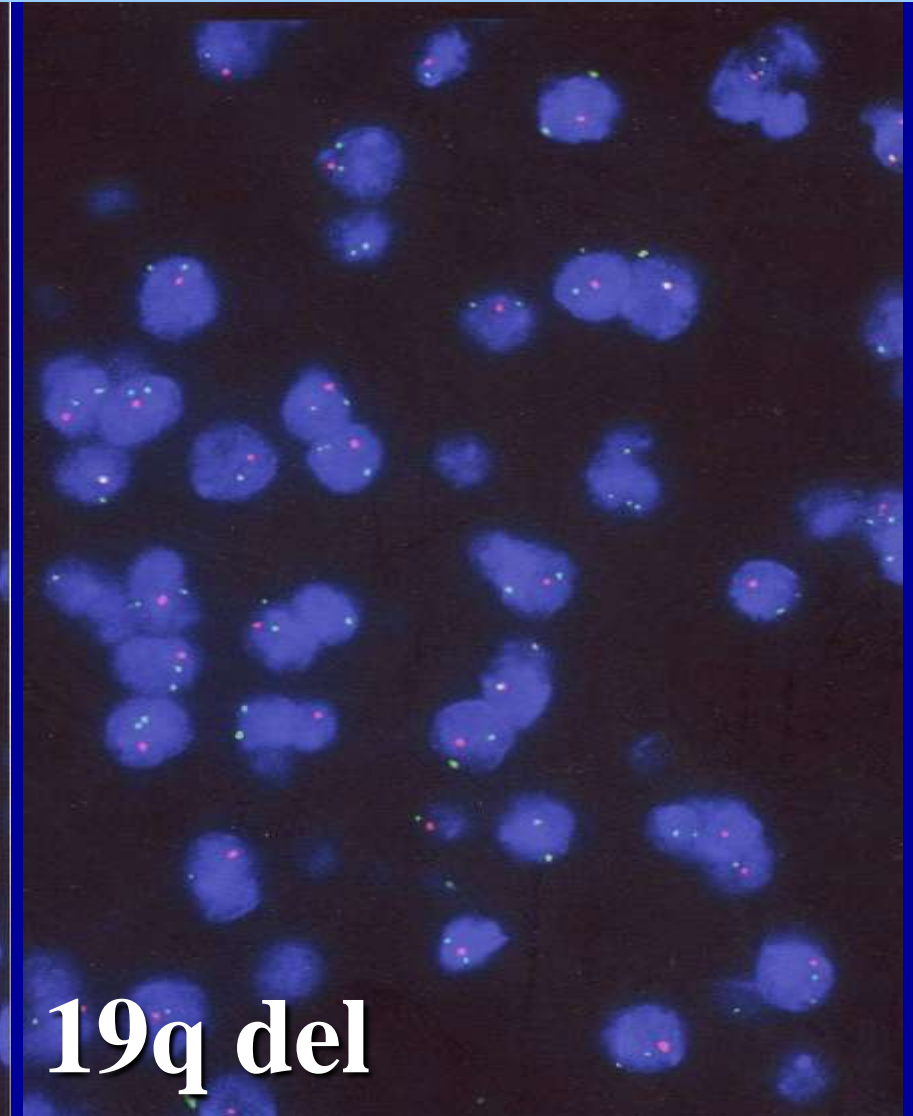
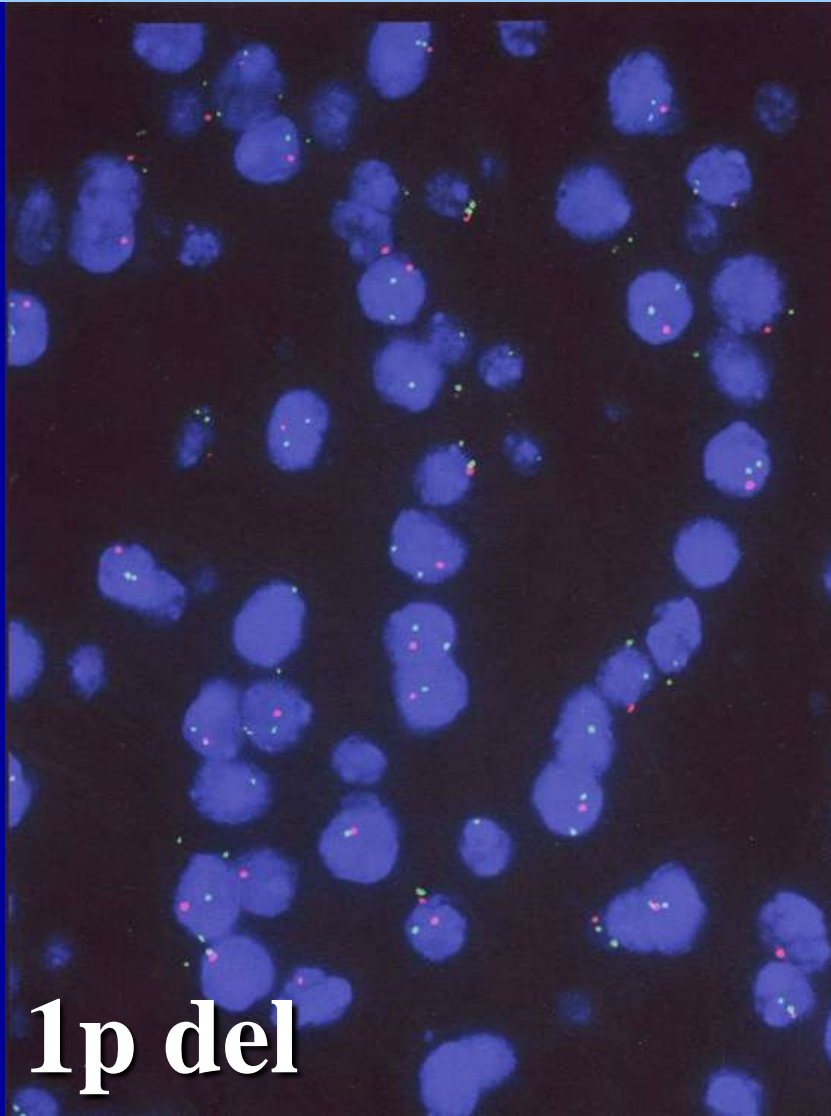
NEM ADOM FEL
SOHA!



NEVER GIVE UP!

cardex

Oligodendroglioma - FISH



Reporting Histopathology Sections

Edited by Paola Domizio
and David Lowe



Histological reports have a number of functions. They provide diagnostic and prognostic data but also are essential for clinicopathological correlation with radiological and other imaging techniques. Communication with clinicians with recommendations for further treatment or further biopsy specimens is through the report in many cases. Writing appropriate reports is difficult, and the ability to do so is one of the essential arts that a histopathologist must acquire.

This multiauthored book collates a wide experience of reporting histopathological sections into a handy benchbook that will be of use to trainee and established pathologists alike.

Gerard Slavin
Emeritus Professor, The Medical College of
St Bartholomew's Hospital, London
Professor of Pathology, Al Quds University, Jerusalem

Microscopical reports

A useful format for writing microscopy reports is to say:

- what the tissue is;
- what it shows in terms of the pathological process present;
- what the changes amount to, or are compatible with, or suggestive of, with a diagnosis or a differential diagnosis and a preferred option;
- what the ward clinician should consider doing next, either explicitly or, more usually, implicitly by comments on resection margins, metastatic spread, likely natural history, and other features of importance in the management of the case.

Histopathology reports are usually written in the present tense and active voice. Complete sentences are generally better than telegraphic

Astrocytaer daganatok

- Pilocytaer astrocytoma (Gr. I.)
 - Pilomyxoid astrocytoma II**
- SEGA Subependymal giant cell astrocytoma (Gr. I.)
- Pleomorph xanthoastrocytoma (Gr. II,III.)
- Diffuse astrocytoma (Gr. II.)
- Anaplasticus astrocytoma (Gr. III.)
- GBM: Glioblastoma (Gr. IV.)
 - Giant cell glioblastoma (*Zülch*)
 - Gliosarcoma (*Feigin*)
- **Gliomatosis cerebri (Gr. II, III.)**

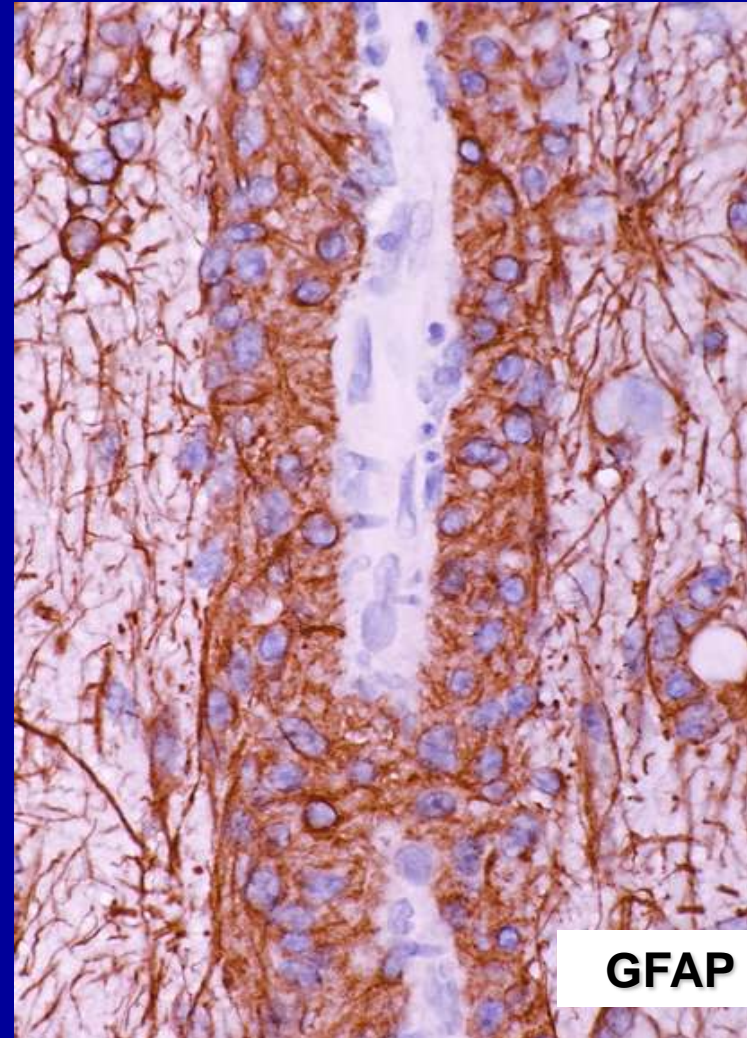
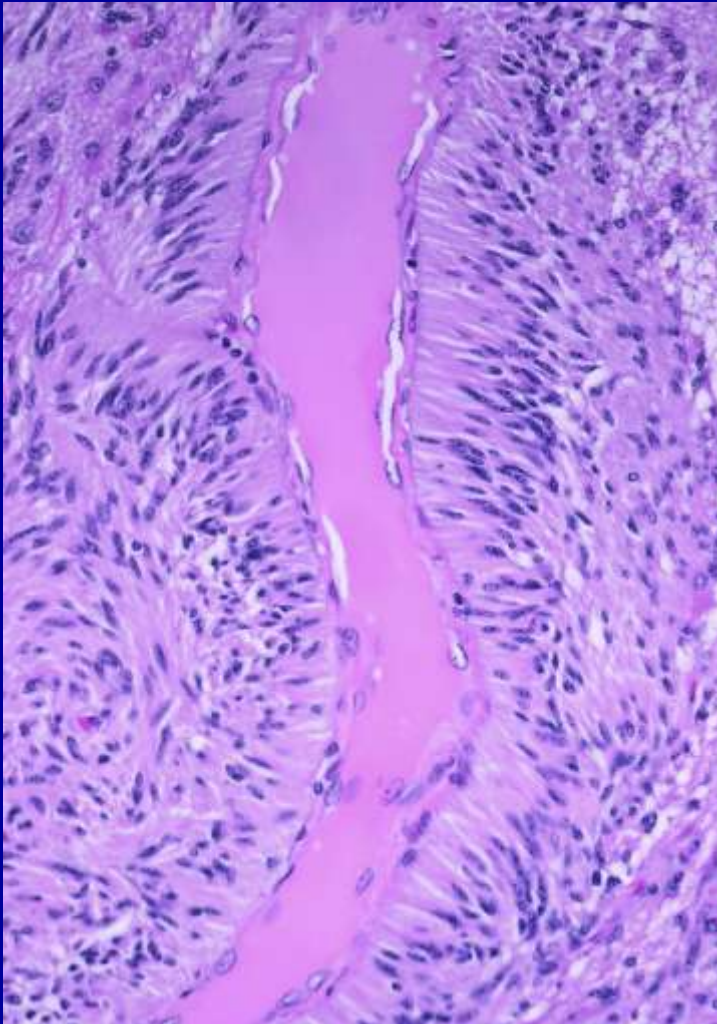
Angiocentric Glioma

- New entity among gliomas in children and young adults;
- Features both of an infiltrating glioma and ependymoma;
- “Low grade” but rarely fatal progression;
- Long-term follow up ?
- Incidence of anaplastic transformation ?
- Molecular / cytogenetic features unknown!

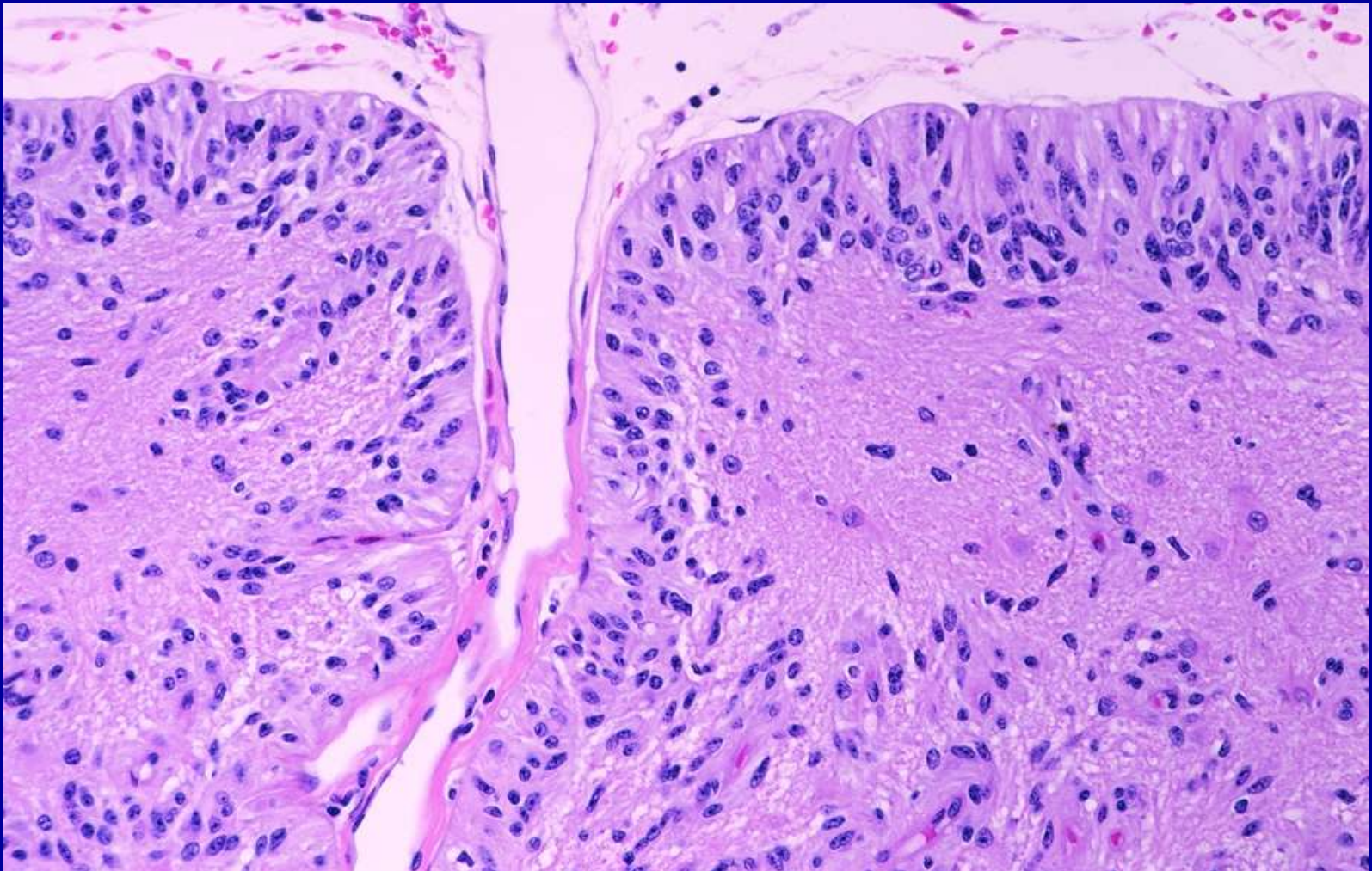
Wang et al. JNEN 64:875, 2005

Angiocentric Glioma

Perivascular Pseudo-Rosetting

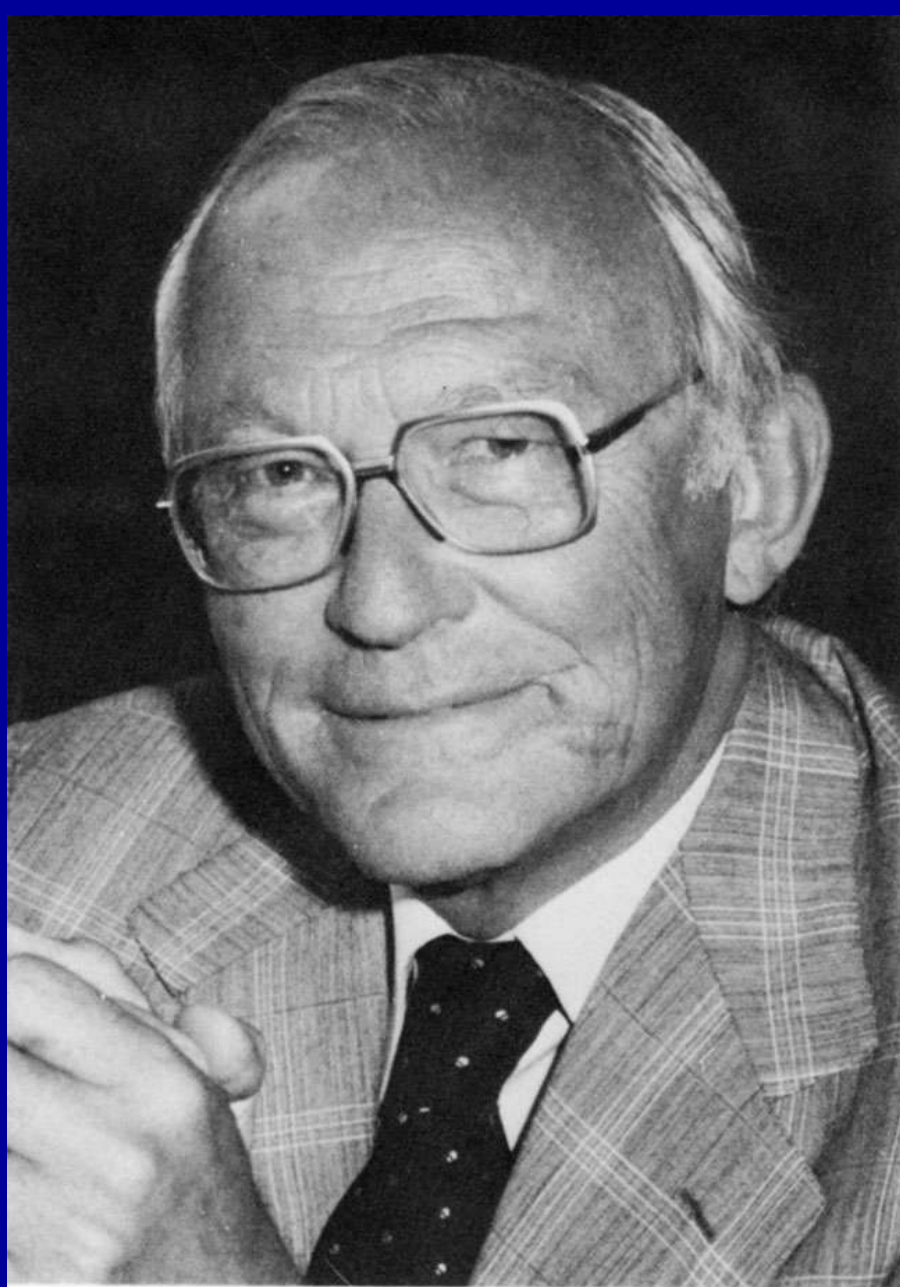


Angiocentric Glioma Subpial Palisading



Neuronal and Mixed Neuronal-Glial Tumors

- Dysplastic gangliocytoma of cerebellum I
- Desmoplastic infantile astrocytoma / ganglioma I
- Dysembryoplastic neuroepithelial tumor I
- Gangliocytoma I
- Ganglioglioma I
- Anaplastic ganglioglioma III
- Central neurocytoma II
- **Extraventricular neurocytoma II**
- Cerebellar liponeurocytoma II
- Papillary glioneuronal tumor I
- Rosette-forming glioneuronal tumor of the 4th ventricle I
- **Paraganglioma of the filum terminale I**



KLAUS JOACHIM ZÜLCH
(1910–1988)

WHO 1979. Köln



„The aim of science is not to open the door to infinite wisdom, but to set a limit to infinite error.“

Bertold Brecht: Galileo