



Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

Tumori centralnog nervnog sistema

Lincender Cvijetić, Lidija

2021-04

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/items/1869d35d-8b9d-470f-b47b-ea4a64471115>

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

<https://bastina.anubih.ba/>

ZNAČAJ NOVE HISTOMORFOLOŠKE KLASIFIKACIJE TUMORA MOZGA I PRIMJENA U KLINIČKOJ PRAKSI

Ermina Iljazović

Zavod za patologiju, Univerzitetski klinički centar Tuzla, Tuzla, Bosna i Hercegovina

Autorica za korespondenciju:
Ermina Iljazović
l_ermi@yaho.com

Lektorica za bosanski jezik: Lejla Idrizović
Lektorica za engleski jezik: Nina Biser

primljen: 2020, prihvaćen: 2021, objavljen: 2021

Apstrakt

Cilj: Tumori mozga predstavljaju intrakranijalne neoplazme unutar samog moždanog parenhima ili centralnog spinalnog kanala. Dobno standardizirana stopa učestalosti ovih tumora bilježi globalan porast od 17,3% između 1990-2016, sa dobno standardiziranom stopom u 2016. od 4,63 na 100 000 osoba godišnje. Zbog brojnih specifičnosti, poput smještaja unutar kranijuma, dobi javljanja, načina rasta, diobe, istraživanje ove vrlo heterogene kategorije i interpretacija samih rezultata nije nimalo jednostavna.

Pozadina: Od 1926.g. klasifikacija i terminologija tumora mozga se bazirala prije svega na ćelijskom tipu od koje je tumor nastao te stepenu njene diferencijacije. Od maja 2016. Svjetska zdravstvena organizacija je objavila novu reklasifikaciju tumora mozga koja integriira molekularnu osnovu i informaciju sa histologijom što obezbjeđuje tačniju dijagnozu, bolju prognozu i tretman pacijenta i odgovor na terapiju. U najvećem broju slučajeva, tumori mozga predstavljaju difuzne gliome, različitog histološkog gradusa i uglavnom nepovoljne prognoze zbog njihovog infiltrativnog rasta. *Zaključak:* Uprkos brojnim pomacima u istraživanju, poboljšanju razumijevanja tumorske biologije, genetskih interakcija, progresije, otkrića onkogenih puteva relativno je malo promjena u cjelokupnoj prognozi i terapijskim opcijama ovog tipa tumora.

Ključne riječi: tumori mozga, WHO reklasifikacija, molekularne promjene.

CILJ

Tumori mozga i CNS-a predstavljaju intrakranijalne neoplazme unutar samog moždanog parenhima ili centralnog spinalnog kanala i/ili drugih struktura CNS-a (meninge, kranijalni nervi) (1). Statistika i praćenje tumora mozga je obično ograničeno na učestalost i smrtnost malignih tumora. Tumor CNS-a pogađaju i dječiju dob i odrasle, mogu se javiti u bilo kojoj anatomske regiji, ali najčešće (90%), se javljaju u samom moždanom parenhimu (1) i/ili ovojnica (2). Zbog brojnih specifičnosti, poput smještaja unutar kranijuma, dobi javljanja, načina rasta, diobe, istraživanje ove vrlo heterogene kategorije i interpretacija samih rezultata nije nimalo jednostavna. Stoga klasifikacija tumora mozga, posebno zadnja klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (SZO/WHO) predstavlja na neki način prekretnicu u razumijevanju tumorske biologije, a samim time i ponašanja i zbrinjavanju ovih tumora.

POZADINA

U proteklom stoljeću (od 1926. do prve dekade 21. stoljeća) klasifikacija tumora mozga bila je bazirana prije svega na konceptu histogeneze, odnosno osnovnim mikroskopskim karakteristikama, izgledu i porijeklu ćelija, te stepenu diferencijacije procijenjenim na analizi tkiva bojenih standardnom hemalaun-eozin metodom uz dodatna specijalna histohemijska i imunohisto-hemijska bojenja (IHH) (3). Po prvi put, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je novom klasifikacijom 2016. godine koristila molekularne parametre uz histologiju, da bi definisala nove tumorske entitete, korigirala određene kriterije maligniteta i invazije (4). Na taj način, restrukturiranjem klasifikacije i određenih tipova tumora kao što su gliomi, meduloblastomi i sl, uz kombinaciju molekularnih i histomorfoloških karakteritika načinjen je sasvim novi pristup definisanju biologije tumora mozga. Cilj nove klasifikacije jeste da potakne nove kliničke, eksperimantalne i epidemiološke studije koje treba da obezbijede bolje razumijevanje tumora mozga, ali i značajnije poboljšanje u liječenju i kvaliteti života ovih pacijenata.

DISKUSIJA

U najvećem broju Američkih i Evropskih studija, incidenca tumora mozga varira od $17.6/10^5$ do $22.0/10^5$ (3,4). Dobno standardizirana stopa učestalosti ovih tumora bilježi globalan porast od 17,3% između 1990-2016., sa dobno standardiziranom stopom u 2016. od 4,63 na 100 000 osoba godišnje (1). U 2016. g. na globalnom nivou, registrovano je 330 000 slučajeva malignih

tumora CNS-a sa rasponom od 299 000 do 349 000, dok je stopa dobno standardizirana stopa smrtnosti iznosila 3.24 na 100 000 osoba. Razlozi vrlo neujednačene distribucije i učestalosti jos uvijek su nedovoljno jasni i zahtijevaju dodatna istraživanja (1,5).

Pored tumora samog parenhima mozga, u ovu skupinu se ubrajaju i tumori porijekla moždanih ovojnica/meningeomi, limfomi, kao i tumori drugog primarnog ishodišta (sekundarni ili metastatski). Uprkos vrlo diverznoj grupi, većina intrakranijalnih tumora slijedi sličnu kliničku prezentaciju i dijagnostičku proceduru. Iako primarni tumori CNS-a čine svega 1.4% svih malignoma, spadaju u jedne od najagresivnijih tumora sa stopom smrtnosti oko 60% (6). Maligni tumori porijekla glija ćelija čine najčešće dijagnostikovanu grupu, čineći čak 80% primarnih tumora mozga (6).

Prva klasifikacija tumora mozga objavljena je od strane Virchowa 1863.g, dok većina terminologije koja se i danas koristi u neuropatologiji potiče od Bailey-ja i Cushing-a iz 1926.g. bazirano uglavnom na karakteristikama osnovne ćelije od koje je tumor nastao (6). 1949.g. Kernohan i saradnici su simplificirali postojeću klasifikaciju smanjujući broj tumorskih tipova, ali su uveli pojam gradiranja tumora (7). Upravo na bazi terminologije Cushing-a i Bailey-a Svjetska zdravstvena organizacije je 1979. (8) inicirala prvu klasifikaciju tumora mozga sa revizijama 1993., 2000., 2007. i posljednja 2016.g. Kao 21. u seriji publikacija SZO, prva internacionalna „plava knjiga“ tumora mozga, autora dr Karl Joachim Zulch obilovala je preciznim definicijama i decidnom nomenklaturom (9). Sa svakom revizijom nadograđivale su se kako klasifikacije tako i metode dijagnostike tumora, te određenja prognostičko prediktivnih parametara. Svaka revizija odražavala je promjenu koncepta, neke fundamentalne, neke vrlo subtilne, ali uvijek uz uvažavanje histološke slike i primjene novih tehnologija (imunohistohemija, in situ hibridizacija, elektronska mikroskopija, molekularno genetske metode).

Morfološki posmatrano, tumori centralnog nervnog sistema često imaju vrlo širok i različit spektar ćelijskih promjena, pa pravilna klasifikacija uglavnom ovisi o prepoznavanju karakteristične histologije za svaki pojedini tip. Sa klasifikacijom WHO iz 1993.g. uvedena je imunohistohemija (IHH) kao pomoćna dijagnostička procedura u preciznijem određenju ćelijskog porijekla odnosno tipa tumora (10), premda nema antitijela koje nedvojbeno mogu identificirati različite tumorske tipove. U ovoj klasifikaciji lista histopatoloških tipova je proširena uz dodatak novih entiteta, poput pleomorfog ksantoastrocitoma, centralnog neurocitoma i drugih, dok je za neke, poput atipičnog meningeoma utvrđena veća stopa rekurencije (11). Sistem

klasifikacije WHO prepoznaje četiri različita gradusa i to tako da gradus I predstavlja najmanje agresivan, a gradus IV biološki najagresivniji tip tumora. Određenje gradusa naročito utječe na upotrebu adjuvantnog zračenja i specifičnih kemoterapijskih protokola. Histološki gradiranje znači mogućnost predikcije biološkog ponašanja. U kliničkom smislu, gradus tumora je ključni faktor koji utiče na izbor terapijskog tretmana. Opšte je poznato da po svom ponašanju, tumori mozga progrediraju, postajući maligniji vremenom. Takva progresija inicijalno može biti fokalna, a dijagnoza je bazirana na najmalignijem dijelu tumora. Zbog toga uzorkovanje tumora predstavlja jedan od najbitnijih preduvjeta pravilnog određenja tipa i malignog biološkog potencijala.

Kliničke implikacije klasifikacije tumora i gradiranja su empirijski određene. Premda mitotska aktivnost predstavlja najjednostavniji metod, primjenjuju se i objektivnije metode poput određenja indeksa proliferacije u tumorima, bojenjem i procjenom Ki67 pozitivnih ćelija. Izrazite varijacije u stepenu proliferacije u različitim dijelovima tumora rezultiraju u poteškoćama definisanja relevantnog stepena proliferacije i apoptoze (10). Upravo je treća klasifikacija SZO/WHO iz 2000. stavila fokus na sistem gradiranja, koji je nadograđen, naročito za meningeome gdje je u potpunosti revidiran. Sama klasifikacija je dala opsežne opise kliničko-patoloških klasifikacija svakog tipa tumora, uključujući molekularno genetske karakteristike, prediktivne faktore i odvojeno pogađlje sa nasljednim sindromima (12).

Četvrto izdanje WHO, 2007., klasifikacije tumora mozga dala je neke nove entitete uključujući angiocentrični gliom, papilarni glioneuronalni tumor, rozete formirajući glioneuronalni tumor 4. moždane komore...

Prema ovom izdanju tumori sa astrocitnim fenotipom odvojeni su od tumora sa oligodendroglijalnim fenotipom, bez obzira da li su različiti astrocitni tumori klinički slični ili ne. Novi entiteti su karakterizirani vrlo specifičnom morfoloijom, lokacijom, dobnom distribucijom i biološkim ponašanjem, a ne samo prema neuobičajenom histomorfološkom izgledu (9).

Posljednjom klasifikacijom iz 2016. unesene su brojne promjene u tumorskoj neuropatologiji. Neke od prethodno postojećih dijagnoza, poput oligoastrocitoma, primitivnog neuroektodermalnog tumora, cerebralne gliomatoze su redefinisane ili u potpunosti eliminisane. S druge strane, uvedeni su brojni novi entiteti uključujući difuzni leptomeningealni glioneuronalni tumor, multinodularni tumor mozga. Kategorija glioma je značajno reorganizirana uz uvođenje entiteta nekoliko infiltrirajućih glioma kod djece i odraslih, definisanih po prvi put genetskim karakteristikama. Ovakve promjene su nastale

prije svega kao posljedica boljeg razumijevanja uticaja genetskih faktora na tumorigenezu (13).

Prvi put, klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije koristi molekularne parametre uz histološku sliku da bi se definisali određeni tumorski entiteti, pa u novoj klasifikaciji postoje glioblastom IDH-divlji tip i glioblastom IDH mutant, difuzni gliom središnje linije, H3K27M-mutant, RELA fuzijski-pozitivni ependimom, meduloblastom WNT-aktivirani i meduloblastom SHH-aktivirani, embrionalni tumor sa višeslojnim rozetama, C19MC-izmijenjeni (14).

Šta to znači u praksi? Morfologija odnosno histomorfološka slika ovih tumora ostaje ista, ali njihova prognoza, ponašanje i terapija uslovljeni su prisustvom određenih mutacija.

Oligodendroglioma je po tome infiltrirajući gliom koji nosi obje IDH mutaacije i 1p/19q kodeleciju (koja se ne javlja u odsustvu IDH mutacije) (Tabela 1a i 1b) (13). Astrocytoma je infiltrirajući gliom koji je podijeljen u klasifikaciji prema prisustvu ili odsustvu IDH mutacije i nikada ne sadrži 1p/19q kodeleciju (13). U praksi, za neurohirurge i onkologe to znači da tumor sa oligodendroglijalnom morfologijom, koji pokazuje IDH mutaciju ali ne i 1p/19q gubitak, će biti označen kao astrocitom, IDH mutiran, dok tumor sa karakteristikama glioblastoma, ali sa IDH mutacijom i 1p/19q kodelecijom, će biti označen kao anaplastični oligodendrogliom. Difuzni, anaplastični astrocitom i glioblastom, bez IDH mutacije će se koristiti termin „IDH divlji tip (astrocytoma IDH wild type/IDHwt) (15).

Tabela 1a. Generalna šema

1b. Primjer primjene šeme

Nivo 1	Finalna integrirana dijagnoza	Nivo 1	Anaplastični oligodendrogliom
Nivo 2	Histološka klasifikacija	Nivo 2	Infiltrirajući gliom sa oligodendroglijalnim karakteristikama mikroskopski
Nivo 3	WHO gradus	Nivo 3	WHO gradus III
Nivo 4	Molekularni status	Nivo 4	Isocitrat dehidrogenaza 1 mutacija Kompletni gubitak i kratkog i dugog kraka 1p i 19q

Derek RJ, Julie BG, Caterina G, Jonathan MM, Lawrence JE, Timothy JK. 2016 Updates to the WHO Brain Tumor Classification System: What the Radiologist Needs to Know. *RadioGraphics*. 2017;37:2164-2180.

Upotreba integriranih fenotipsko genotipskih parametara za tumore CNS-a daje jednu notu objektivnosti koja je u prošlosti nedostajala i daje više homogenu biološku grupu sa definisanim užim dijagnostičkim entitetima nego su bili prije. Zadnja klasifikacija tumora CNS-a (SZO 2016) obezbjeđuje prognostičke i prediktivne podatke unutar dijagnostičkih kategorija definisanih

entitetima u konvencionalnoj histologiji što dozvoljava efektivan ciljni tretan. Ovakav pristup bi trebao da doprinese većoj dijagnostičkoj tačnosti i samim time poboljša i tretman i prognozu pacijenata, ali I omogućujući dalja istraživanja u cilju preciznije analize podataka i bolje komparacije (14). Osnovna prednost ove klasifikacije jeste a) Dijagnostički kriteriji, patohistološki kriteriji i pridružene genetske alteracije su objašnjene u odnosu na bolest vodeći do više homogenih i specifičnih oboljenja sa povećanom objektivnošću b) Novi genetski definisani entiteti su opisani posebno c) Pedijatrijski tumori su potpuno odvojeni od tumora odraslih i zasebno opisani d) Poboľšanje u dijagnostičkoj tačnosti, zbrinjavanju pacijenata i odgovoru na terapiju zahvaljujući ciljanoj terapiji (16). Nova klasifikacija tumora i napretci u molekularnoj patologiji u potpunosti su preoblikovali ustaljenu praksu dijagnostike tumora mozga i značajno uticali na modalitete liječenja i prognozu.

ZAKLJUČAK

- WHO 2016 klasifikacija tumora mozga uvodi molekularnu dijagnostiku u središte klasifikacije glioma.
- WHO 2016 klasifikacija treba da poboljša izbor tretmana za pacijente sa tumorom mozga.
- Prisustvo IDH mutacija identificira grupu glioblastoma sa boljom prognozom Testiranje za IDH treba da bude dio standardne, rutinske dijagnostike. IHH ima senzitivnost od 90%, što indicira da negativnost na IHH analizi zahtjeva sekvencioniranje za obje IDH1 i IDH2 mutacije, odnosno IHH se može koristiti za skrining, ali ne i kao metoda isključivanja IDH mutacija.

Zahvala

Najtoplije se zahvaljujem Lejli Idrizović, profesorici bosanskog jezika i književnosti, srednja Elektrotehnička škola Tuzla; na pomoći, sugestijama i korekcijama u bosanskom jeziku.

Zahvalu upućujem i Nini Biser za pomoć u provjeri i korekcijama engleskog jezika; Nina Z Biser; Bachelors of Arts (*Cum Laude*) in English and Secondary Education from DePaul Universities, Chicago IL, USA

Reference:

1. Patel AP, Fisher JP, Nichols E, and GBD 2016 Brain and Other CNS Cancer Collaborators. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990–2016: a

- systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 376–93.
2. Zülch KJ, Avtsyn AP, Barnar RO, et al. editors. *Histological typing of tumours of the central nervous system*. Geneva: Office of Publications, World Health Organization, 1979.
 3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, FigarellaBranger D, CaveneeWK et al. *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary*. *Acta Neuropathol*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Epub 09. May 2016.
 4. Crocetti E, Trama A, Stiller C, et al. *Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe*. *Eur J Cancer* 2012;48:1532-42.
 5. David NL, Hiroko O, Otmar D. W, Webster K. C et al. *The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. *Acta Neuropathol*. 2007 Aug; 114(2): 97–109.
 6. Strong MJ, Garces J, Vera JC, Mathkour M, Emerson N, et al. (2015) *Brain Tumors: Epidemiology and Current Trends in Treatment*. *Brain Tumors Neurooncol* 1:p1-21.
 7. Comelli I, Lippi G, Campana V, Servadei F, Cervellin G. *Clinical presentation and epidemiology of brain tumors firstly diagnosed in adults in the Emergency Department: a 10-year, single center retrospective study*. *Ann Transl Med* 2017;5(13):269.
 8. Zülch KJ, Avtsyn AP, Barnar RO, et al. editors. *Histological typing of tumours of the central nervous system*. Geneva: Office of Publications, World Health Organization, 1979
 9. Scheithauer BW. *Development of the WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Historical Perspective*. *Brain Pathology* 19,2009; 551–564.
 10. Collins VP. (2004) *Brain tumors: Classification and genes*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 75(Suppl II):ii2–ii11.
 11. Wiestler OD, Wolf HK. *Revised WHO classification and new developments in diagnosis of central nervous system tumors*. *Pathologe*1995 Jul;16(4):245-55).
 12. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC. *The WHO Classification of Tumors of the Nervous System*, *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, Volume 61, Issue 3, March 2002, Pages 215–225
 13. Derek R. J, Julie B.G, Caterina G, Jonathan M.M, Lawrence J.E, Timothy J.K. *2016 Updates to the WHO Brain Tumor Classification System: What the Radiologist Needs to Know*. *RadioGraphics* 2017; 37:2164–2180.
 14. Gupta A, Dwivedi T. *A Simplified Overview of World Health Organization Classification Update of Central Nervous System Tumors 2016*. *J Neurosci Rural Pract*. 2017 Oct-Dec; 8(4): 629–641.
 15. van den Bent M, Weller M, Wen PY, Kros JM, Aldape K, Chang S. *A clinical perspective on the 2016 WHO brain tumor classification and routine molecular diagnostics*, *Neuro-Oncology*, 19(5), 614–624.
 16. Velázquez Vega JE, Brat DJ. *Incorporating Advances in Molecular Pathology Into Brain Tumor Diagnostics*. *Adv Anat Pathol*. 2018 May;25(3):143-171.

IMPORTANCE OF NOVEL HISTOMORPHOLOGICAL CLASSIFICATION OF BRAIN TUMORS AND CLINICAL RELEVANCE

Abstract

Aim: A primary brain or spinal cord tumor is a tumor that starts in the brain or spinal cord. Age-standardised incidence rates of CNS cancer increased globally by 17.3% between 1990 and 2016, with 2016 age-standardised incidence rate 4.63 per 100 000 person-years (4.17 to 4.90). *Background:* Most recent classifications of brain tumours build on the 1926 work of Bailey and Cushing. First time ever, molecular markers along with histology have been used in classification of any tumor. This classification provides prognostic or predictive data within diagnostic categories established by conventional histology which allow effective targeted treatments. The most common histological type of primary CNS cancer is glioma, the so-called 'diffuse gliomas', are characterized by diffuse infiltrative growth, different histologic grade and unfavorable prognosis. *Conclusion:* Despite recent therapeutic advances, better understanding of tumor biology, genetic interaction and progression, as well as oncogenic pathways, gliomas, in particular the most frequent and malignant glioblastoma, remain devastating tumors with poor prognostic and therapeutic option.

Key words: Brain tumors. WHO reclassification, molecular changes.