

GLİAL TÜMÖRLERDE AYIRICI TANIDA
KULLANILAN
İMMUNOHİSTOKİMYASAL IDH-1,
ATRX, p53 ve FISH 1p19q
KODELESYONU

DR.NESLİHAN KAYA ,ŞEBNEM BATUR ,NİL ÇOMUNOĞLU ,BÜGE ÖZ
İ.Ü.CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

GİRİŞ

- Gliom-primer santral sinir sistemi tümörlerinin %70'i
- 4 grup (difuz infiltratif tümörler-difüz astrositom, oligodendroglial tümör, mikst oligoastroitom,glioblastom)
- WHO Grade I-IV (selülarite, mitoz, mikrovasküler proliferasyon, nekroz)
- WHO Grade I-II: düşük grade, III-IV: yüksek grade
- Tümör genetiği, davranışı –yaş, histolojik tip, grade
- Grade II-III difüz glial tümörlerde/Mikst oligoastroitomda tanı zorluğu yaşanması-Harlem entegre sınıflamasına ihtiyaç
- Glioblastom histolojik tanısı daha kolay

2014 Hollanda'da düzenlenen ISN-Haarlem
WHO Grade II ve III gliomlarda entegre tanı;

HİSTOLOJİK SINIFLANDIRMA

	Difuz astrositom	Oligodendrogliom	Oligoastrositom veya belirsiz histoloji
MOLEKÜLER VERİ	IDH-mut,1p/19q nondel ,ATRX eksp.kaybı	Difuz gliom (oligodendrogliom fenotip) ,1p/19q nondel ,ATRX ekspresyon kaybı	Difuz astrositom ,ATRX ekspresyon kaybı
	IDH-mut ,1p/19q kodel ,ATRX intakt	Difuz gliom (astrositom fenotip),1p/19q kodel	Oligodendrogliom ,1p/19q kodel
	IDH wild tip	Difuz gliom (oligodendrogliom fenotip) ,IDH wild tip	Difuz astrositom ,IDH wild tip
	Başarısız test	Difuz astrositom ,NOS	Oligodendrogliom ,NOS

Louis D.,Perry A.International Society of Neuropathology-Haarlem
Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and
Grading.Brain Pathology 24;2014:429-435

- Çalışmamızda WHO Grade II ve Grade III difüz glial tümörlerimizi immunohistokimyasal IDH1, ATRX, TP53 mutasyonu ve FISH ile 1p/19q kodelasyonunu değerlendirerek moleküler olarak tekrar sınıfladık.
- Olgularımızın moleküler bulgularının kendi içinde dağılımını değerlendirerek, diğer serilerle karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD

- İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden 2010-2015 yıllarına ait 57 adet Grade II-III glial tümör (2 difüz astrositom, 21 oligodendrogliom, 34 mikst oligoastrositom)
- Olguların yaş ortalaması 41, K/E=23/34
- Tüm vakalara immunohistokimyasal olarak IDH1, ATR-X, p53 uygulandı ve FISH ile 1p19q kodelesyonu bakıldı.
- İstatistiksel olarak ki-kare yöntemi uygulandı.

	G II A	G II OD	G III OD	G II OA	G III OA
VAKA SAYISI	2	12	9	33	1
YAŞ ARALIĞI	24-28	25-60 (43)	7-69 (40)	26-65 (47)	49
KADIN/ERKEK	2K	4K/8E	2K/7E	15K/18E	1E

BULGULAR

TABLO-1: Histolojik tanılarına göre moleküler bulguların dağılımı

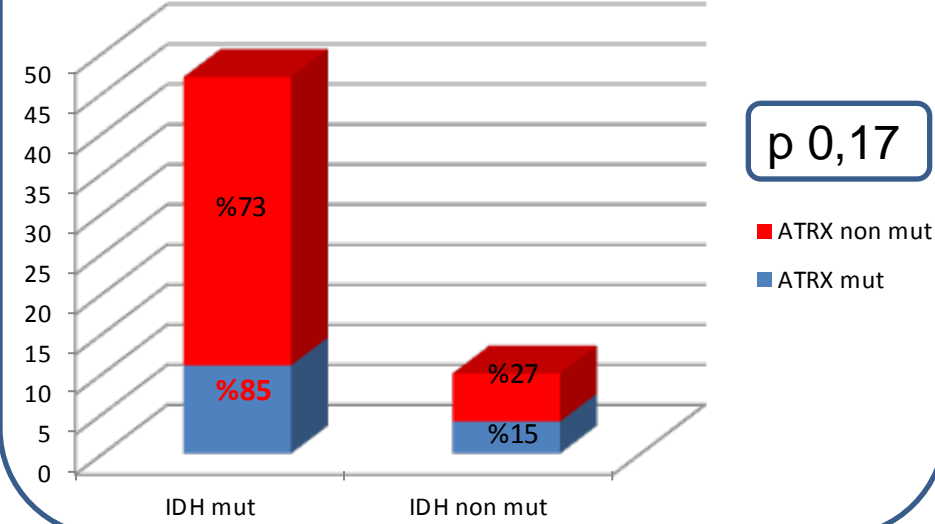
	HİSTOLOJİK TANI	n	Oligo %	n	Astro. %	n	Mikst OA %	n	Total %	p
IDH-1	Negatif	3	14	1	50	4	11	8	14	0,318
	Pozitif	18	86	1	50	30	89	49	86	
	Total	21	100	2	100	34	100	57	100	

ATRX	Mutant	0	0	2	100	15	44	17	29	0,0002
	Non-mutant	21	100	0	0	19	56	40	71	
	Total	21	100	2	100	34	100	57	100	

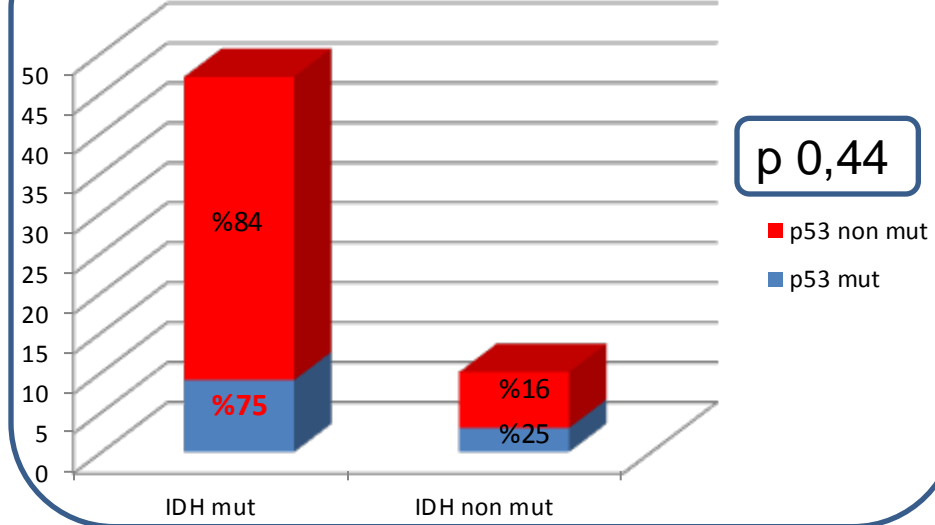
p53	Negatif	20	95	1	50	30	88	51	89	0,128
	Pozitif	1	5	1	50	4	12	6	11	
	Total	21	100	2	100	34	100	57	100	

1p19q	Negatif	0	0	2	100	16	47	18	31	0,0001
	Pozitif	21	100	0	0	18	53	39	69	
	Total	21	100	2	100	34	100	57	100	

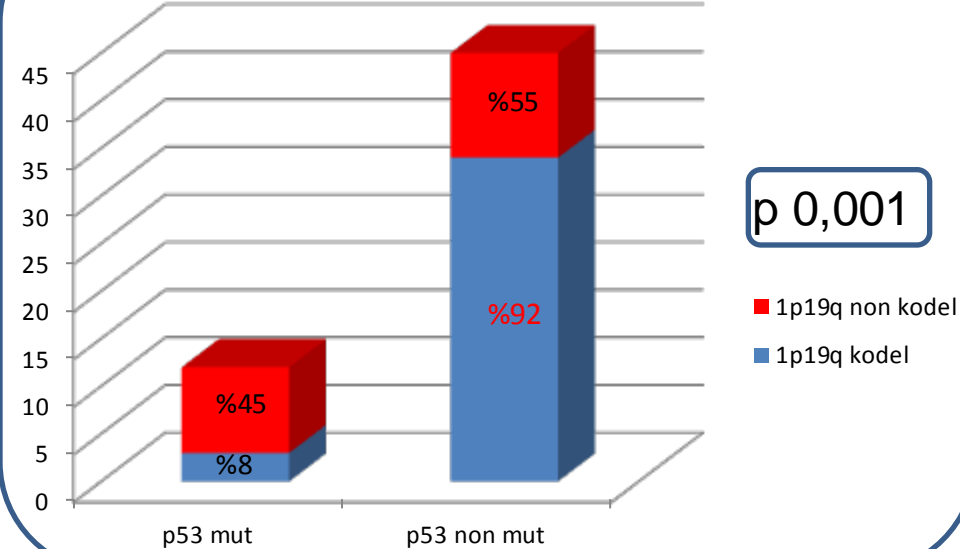
Grafik-1: IDH1-ATRAX ilişkisi



Grafik-2: IDH1-P53 ilişkisi



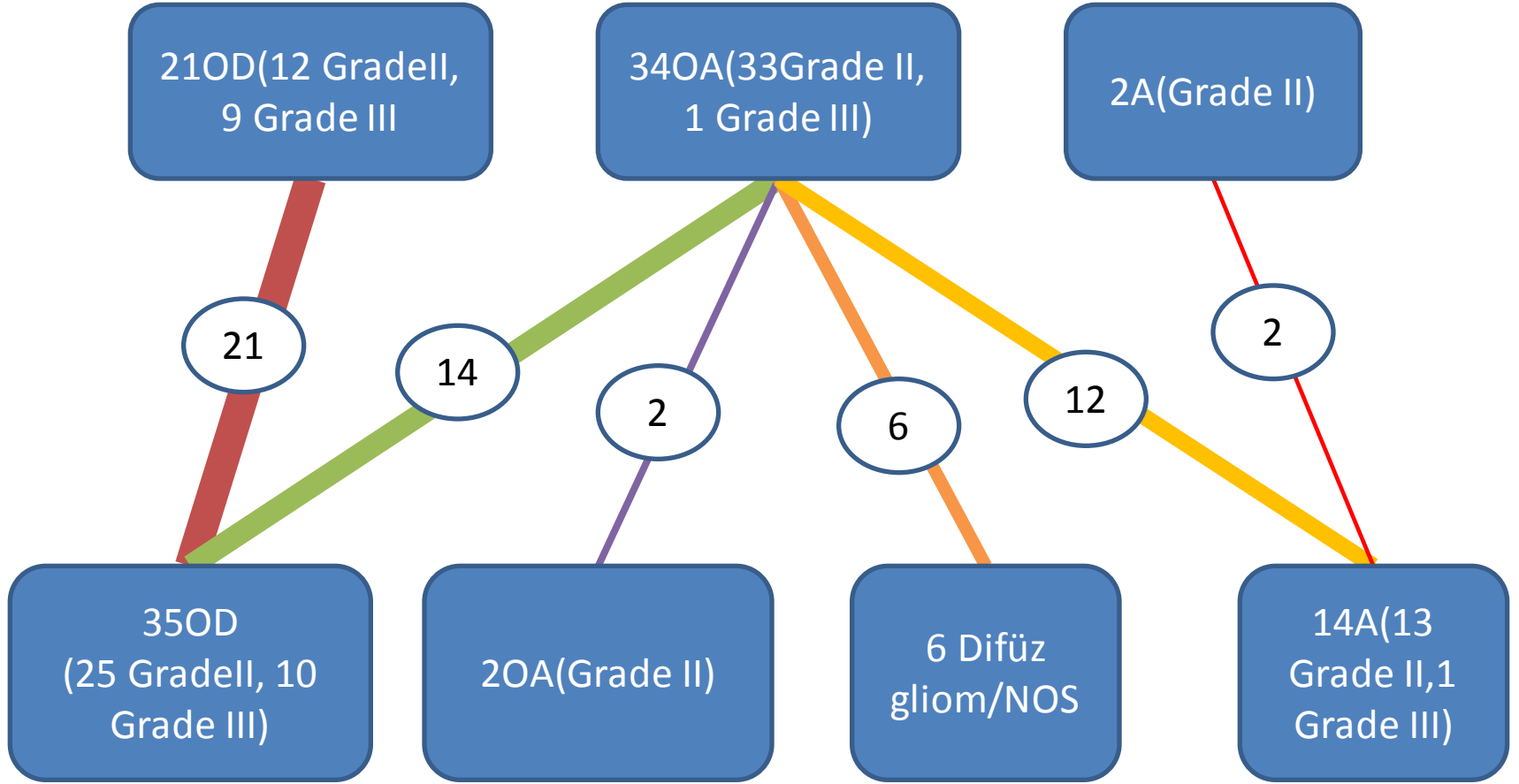
Grafik-3: 1p19q-p53 ilişkisi



- IDH1 ve ATRAX mutant 13 vaka (p 0,17)
- IDH1 mutant p53 nonmutant 38 vaka (p 0,44)
- 1p/19q kodelesyonu olup p53 nonmutant 34 vaka (p 0,001)

p<0,05 anlamlı

İLK TANI

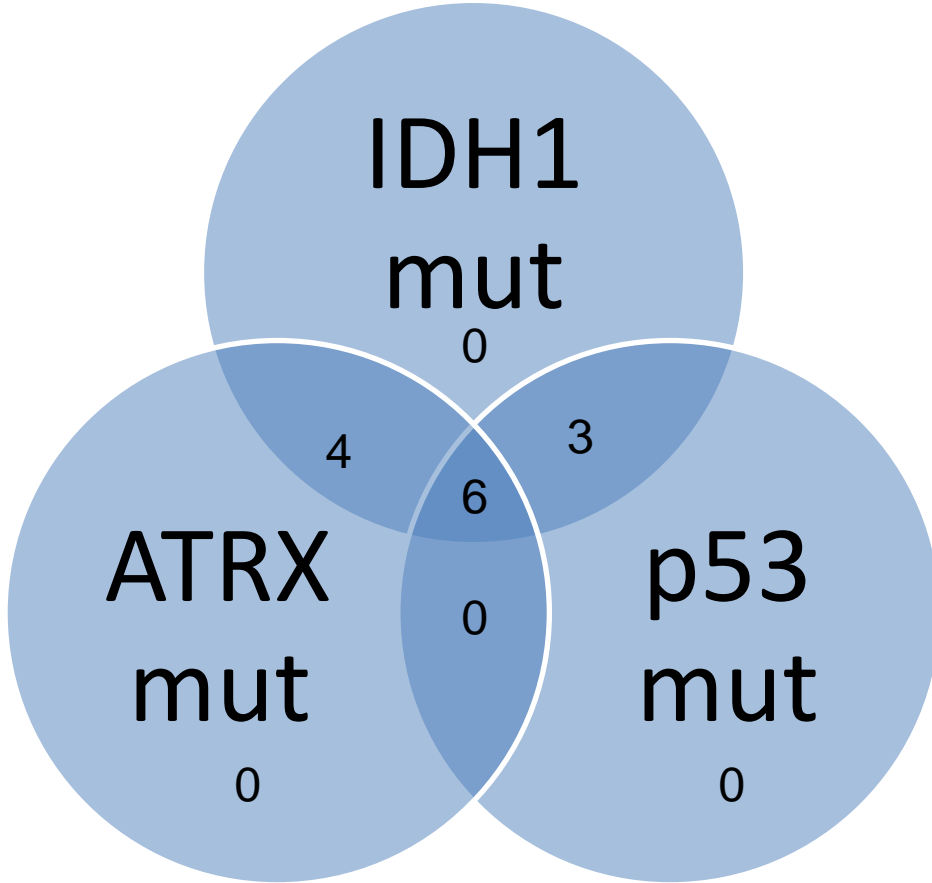


ENTEĞRE TANI

Şekil-1: Histolojik tanıların Haarlem Entegre tanıya göre dağılımı

DİFUZ ASTROSİTOM(entegre tanı)

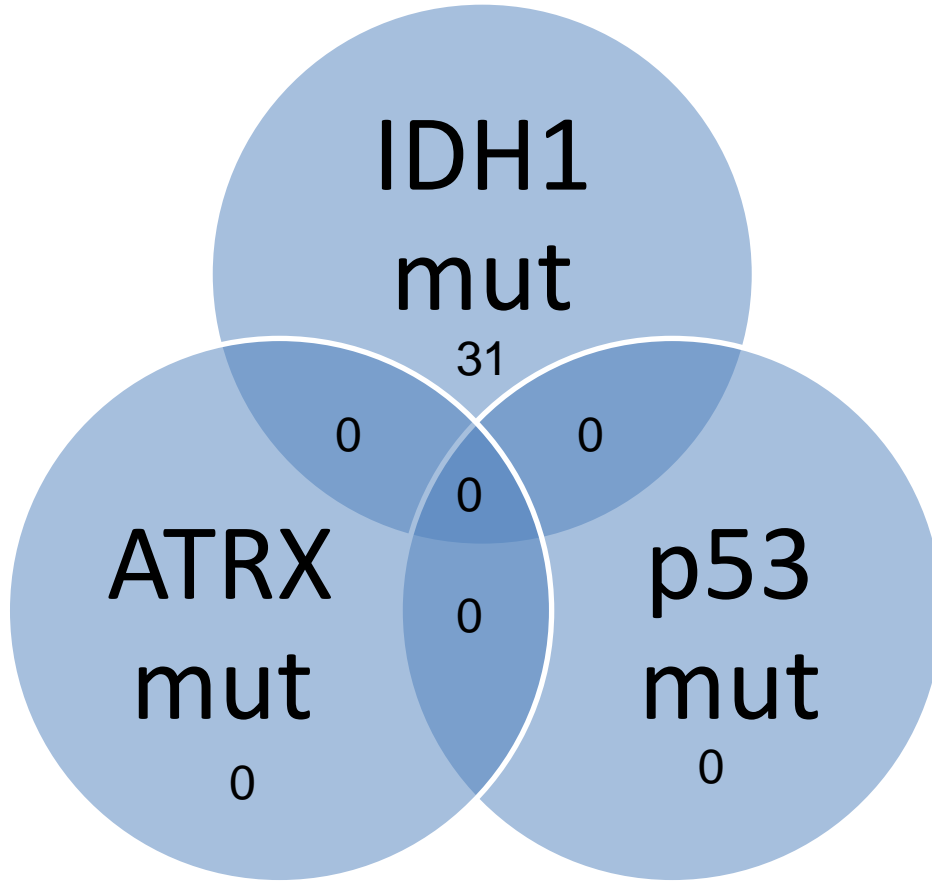
Grade II difuz astrositom



- 13 Grade II astrositom:
IDH1(+), ATRX(-), p53(-)=6
IDH1(+), ATRX(-)=9
IDH1(+), p53(+)=8
- 1 Grade III astrositom:
IDH1(-), ATRX(-), p53(+)

Şekil-2:Entegre tanıyla grade II difuz astrositom tanısı alan olguların moleküler dağılımı

OLİGODENDROGLİOM(entegre tanı)

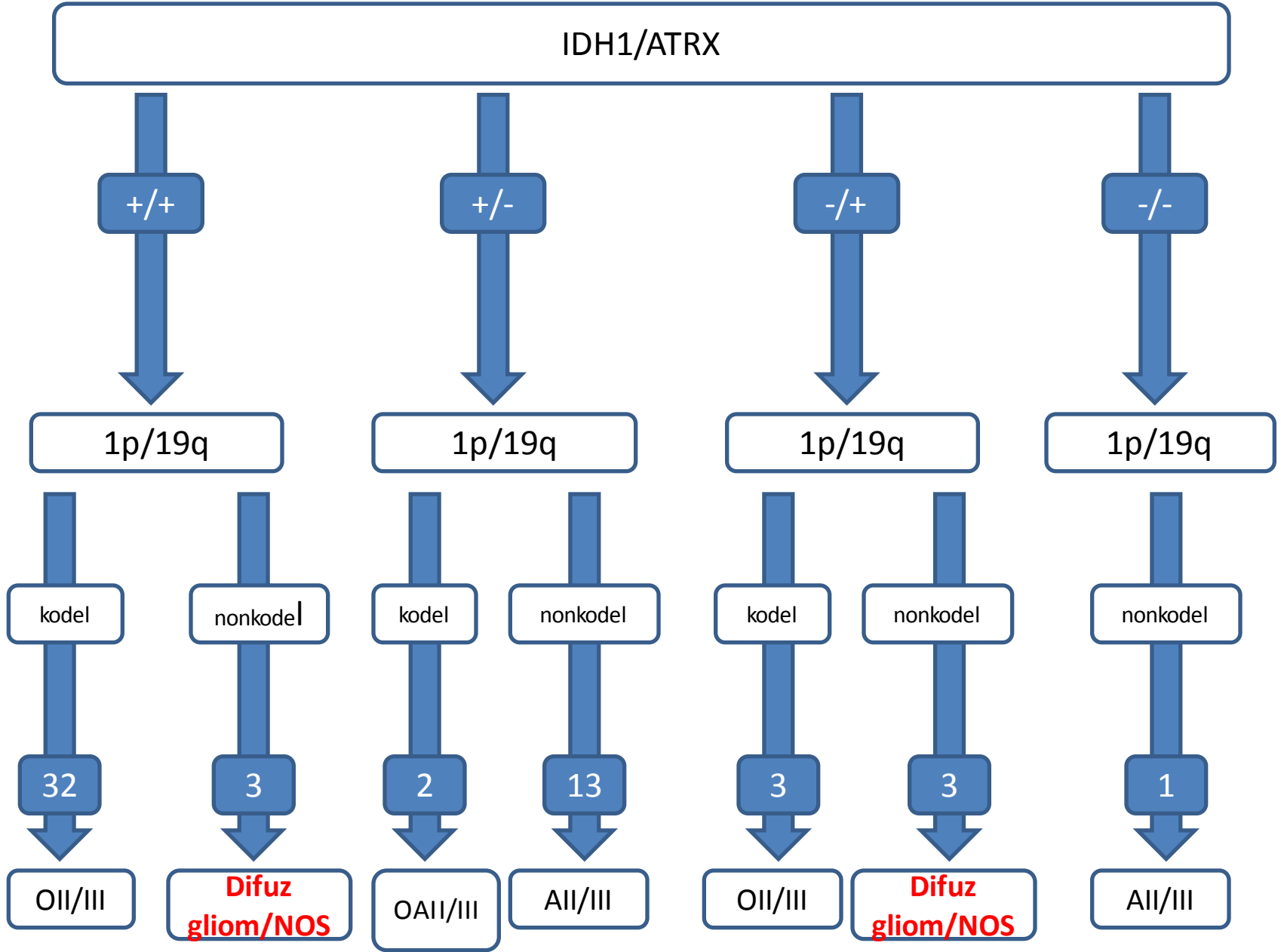


★ 4 olgu triple negatif

- 25 Oligodendrogliom grade II:
IDH1(+), ATRX(+), p53(-)=23
IDH1(-), ATRX nonmutant, p53(-)=2
(triple negatif)

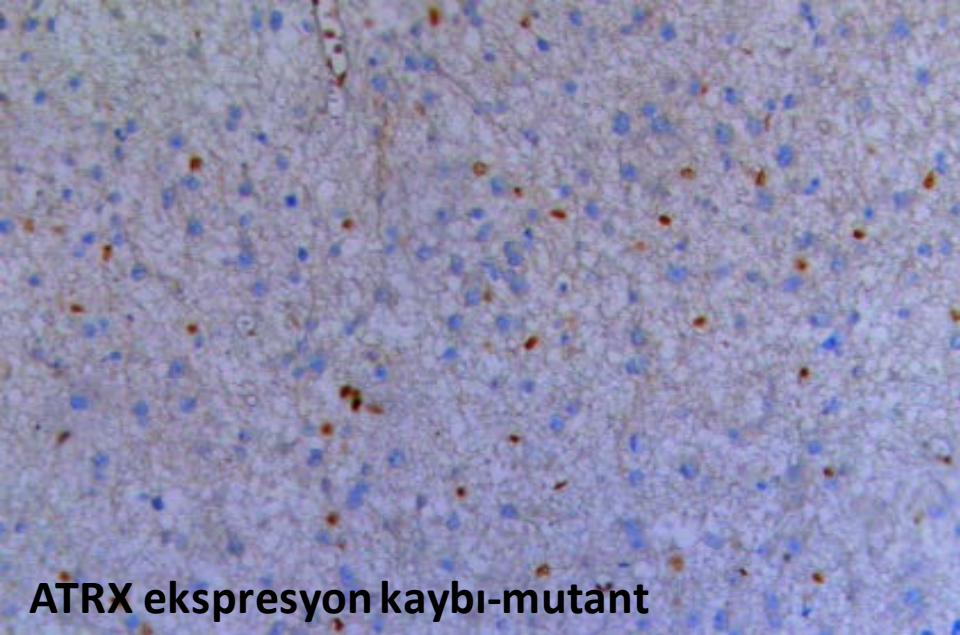
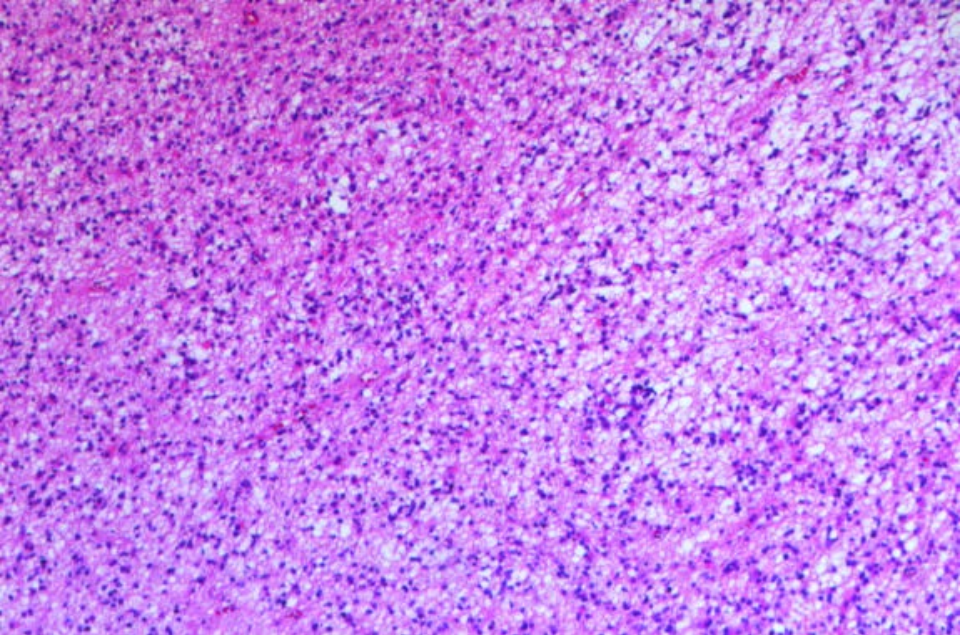
- 10 Oligodendrogliom grade III:
IDH1(+), ATRX(+), p53(-)=8
IDH1(-), ATRXnonmutant, p53(-)=2
(triple negatif)

Şekil 3:Entegre tanıyla oligodendrogliom tanısı alan olguların moleküler bulguları

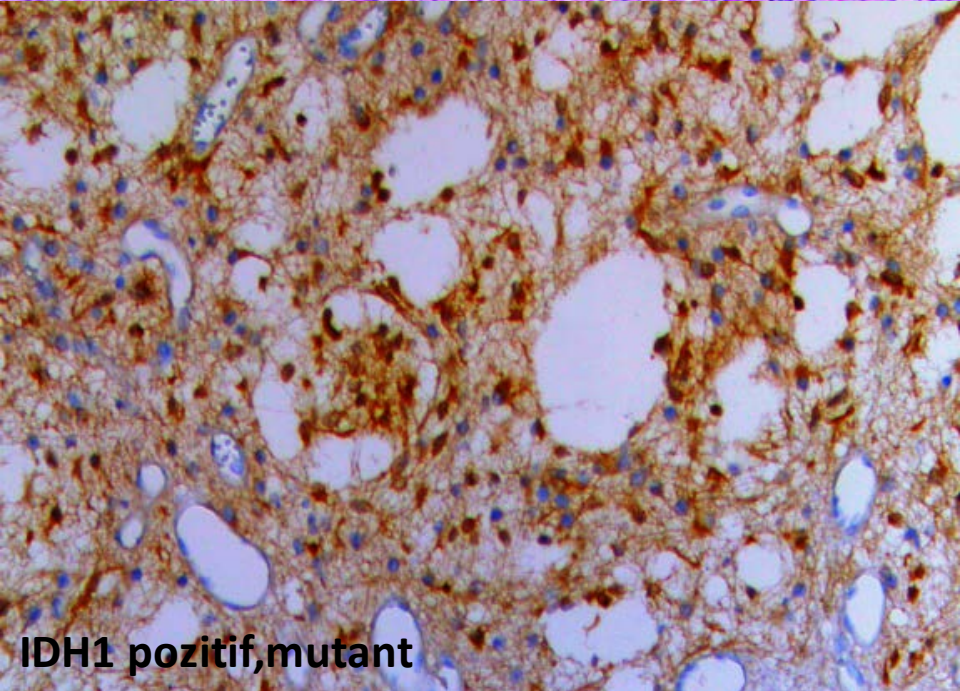


Şekil 4:Entegre tanıya göre moleküler bulgular

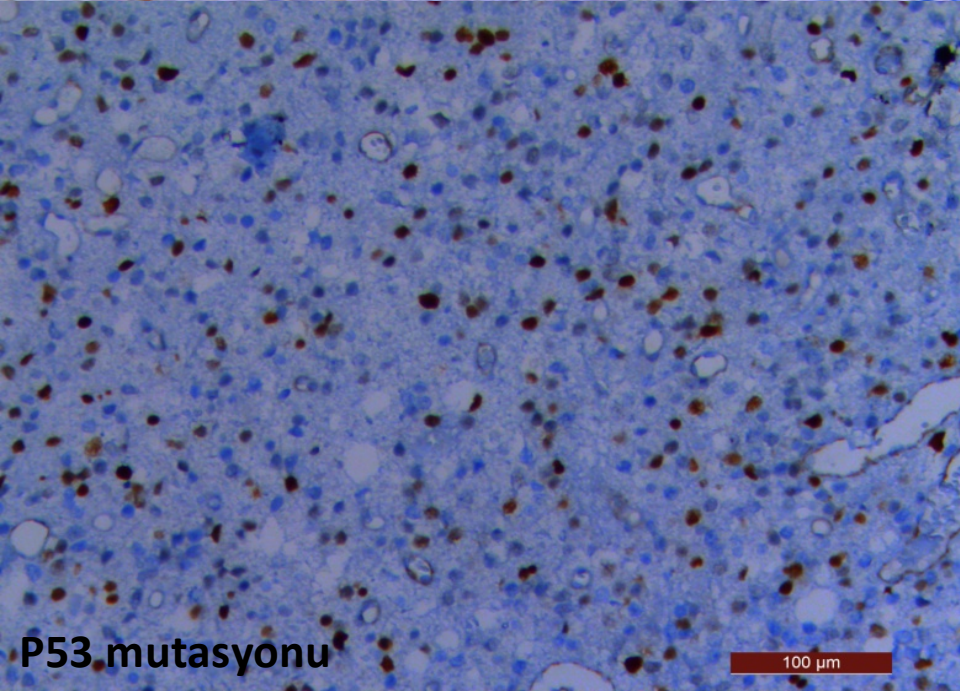
DİFUZ ASTROSİTOM



ATRX ekspresyon kaybı-mutant

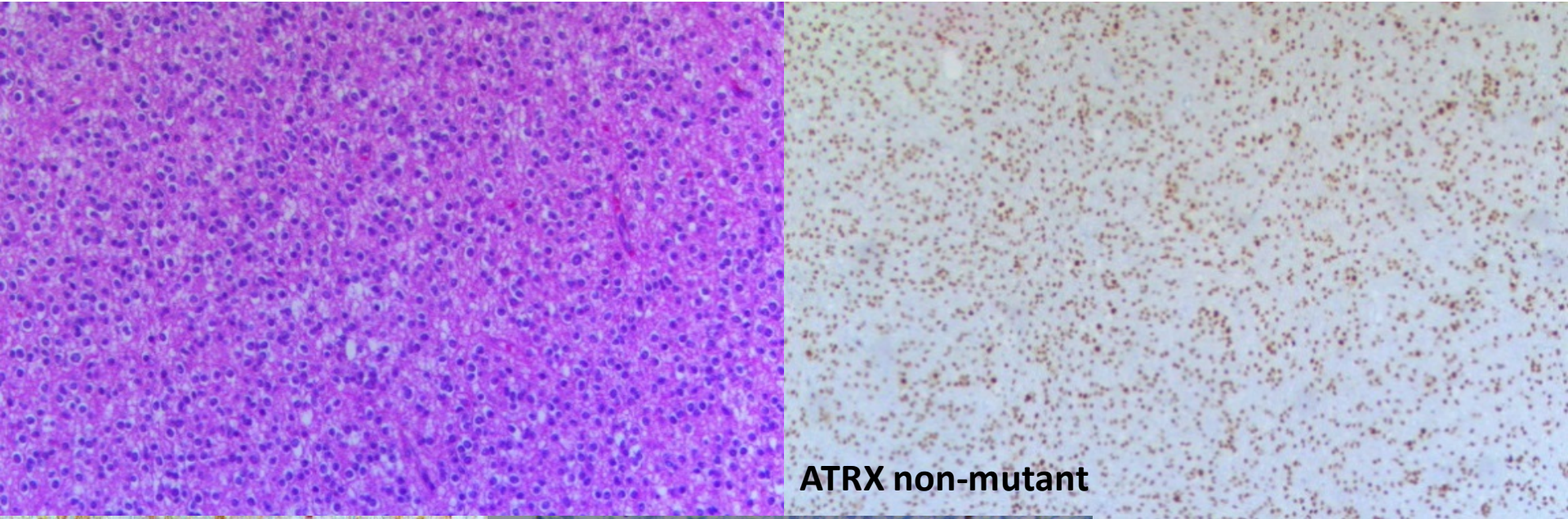


IDH1 pozitif,mutant

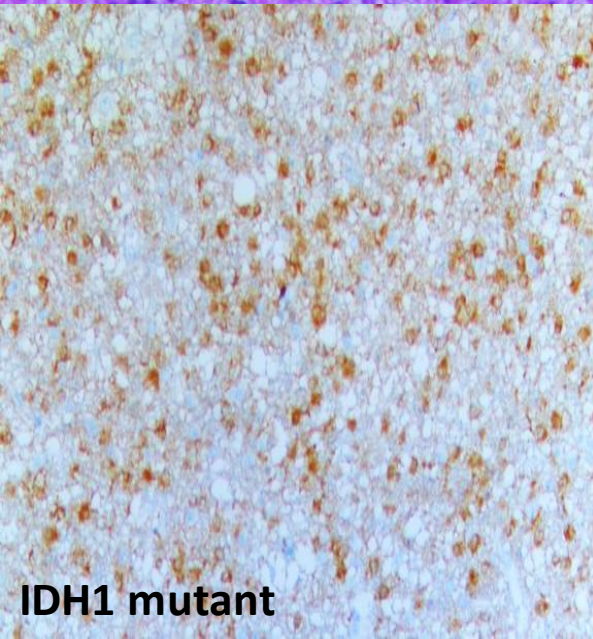


P53 mutasyonu

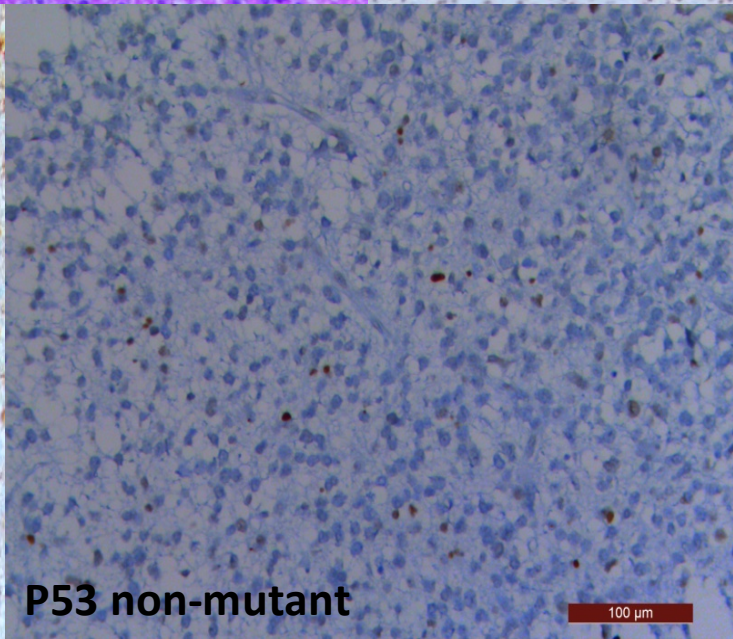
OLIGODENDROGLIOM



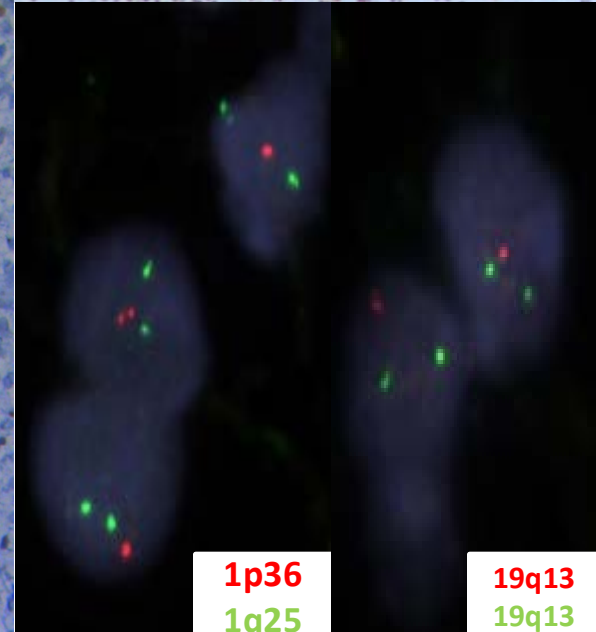
ATRX non-mutant



IDH1 mutant



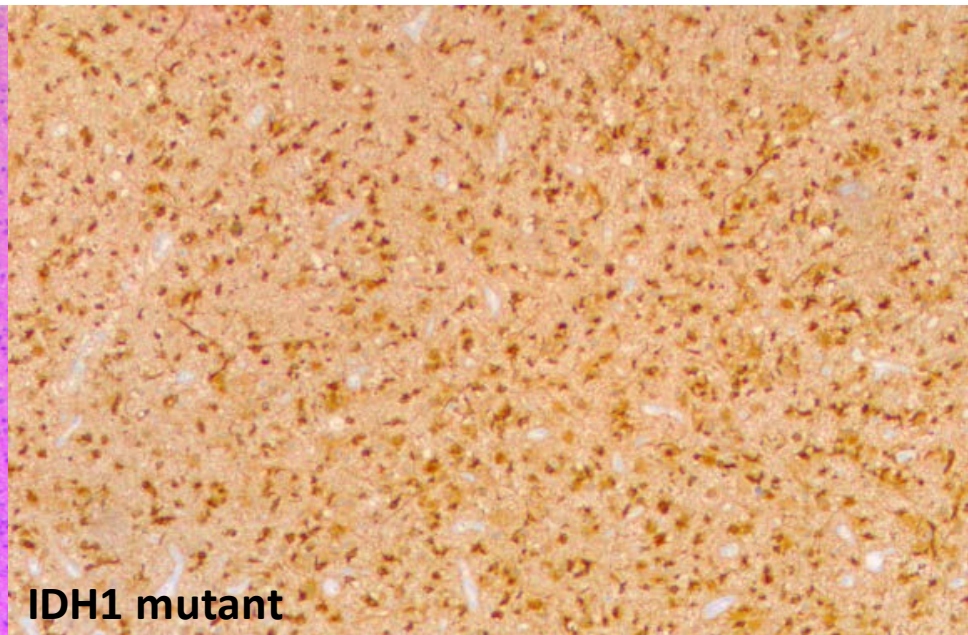
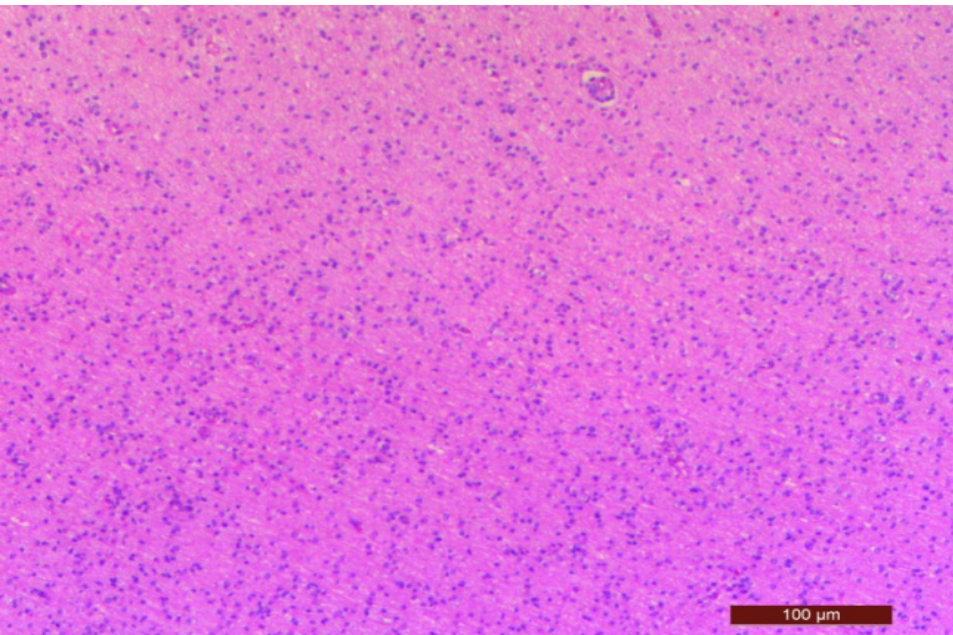
P53 non-mutant



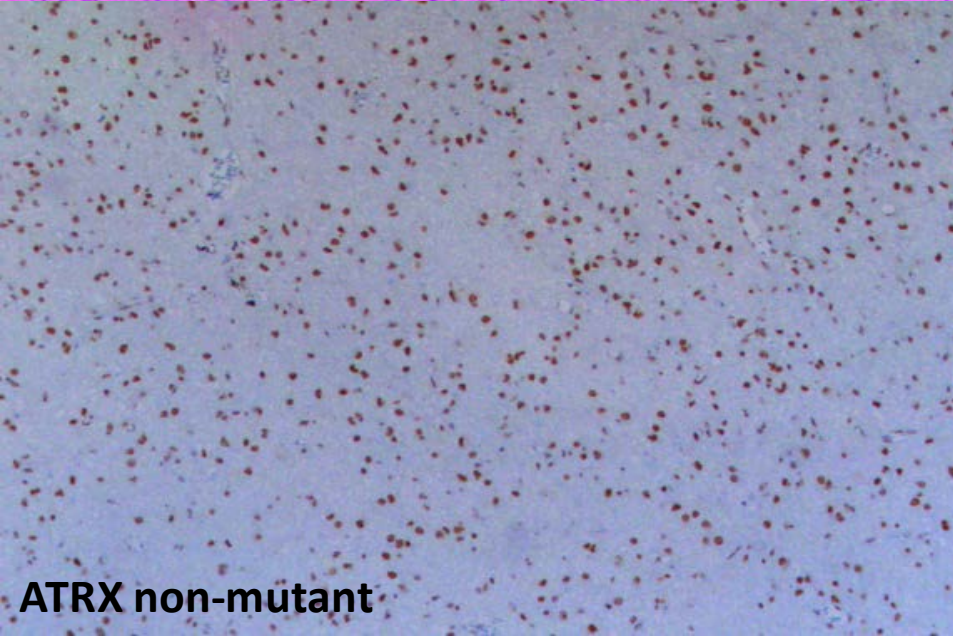
1p36
1q25

19q13
19q13

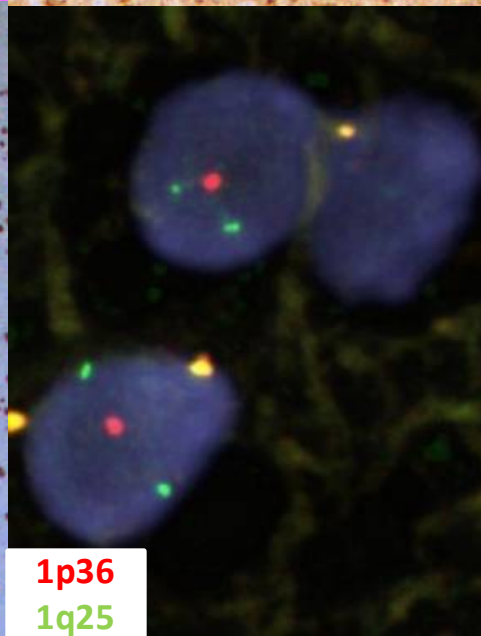
Mikst oligoastrozitom tanısından oligodendrogliom tanısına değişen olgu



IDH1 mutant

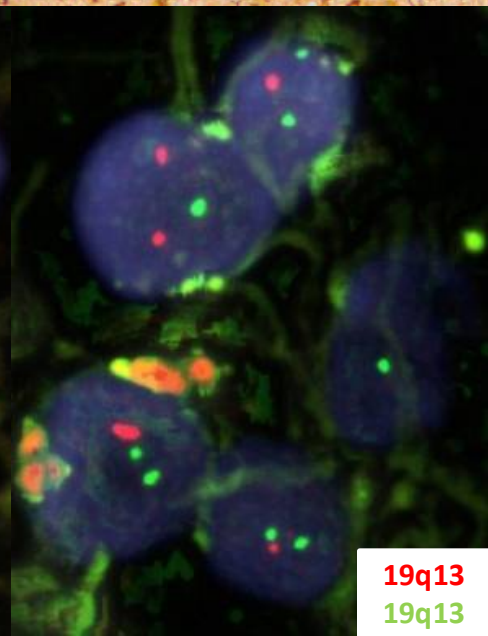


ATRX non-mutant



1p36

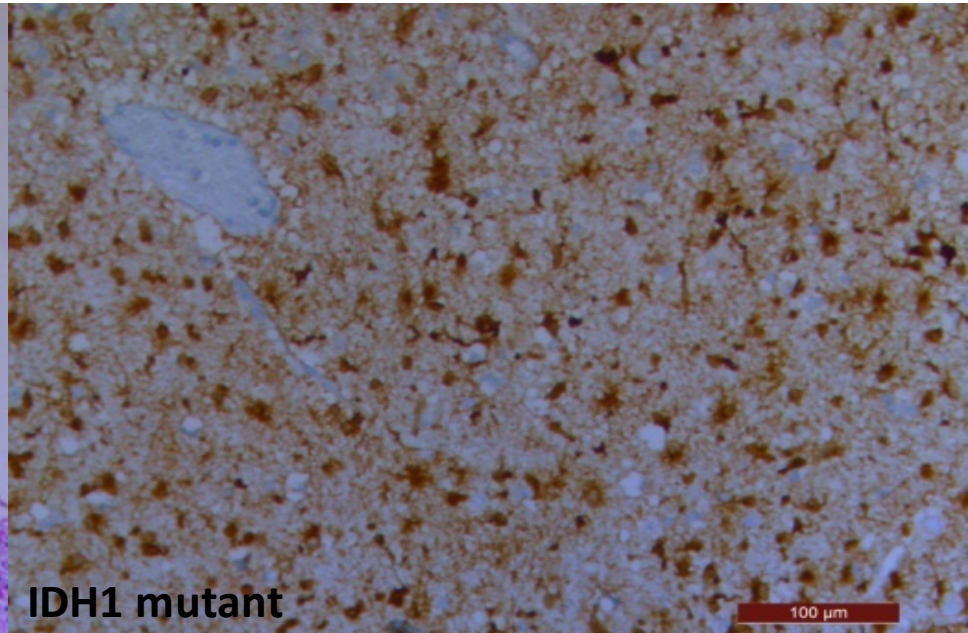
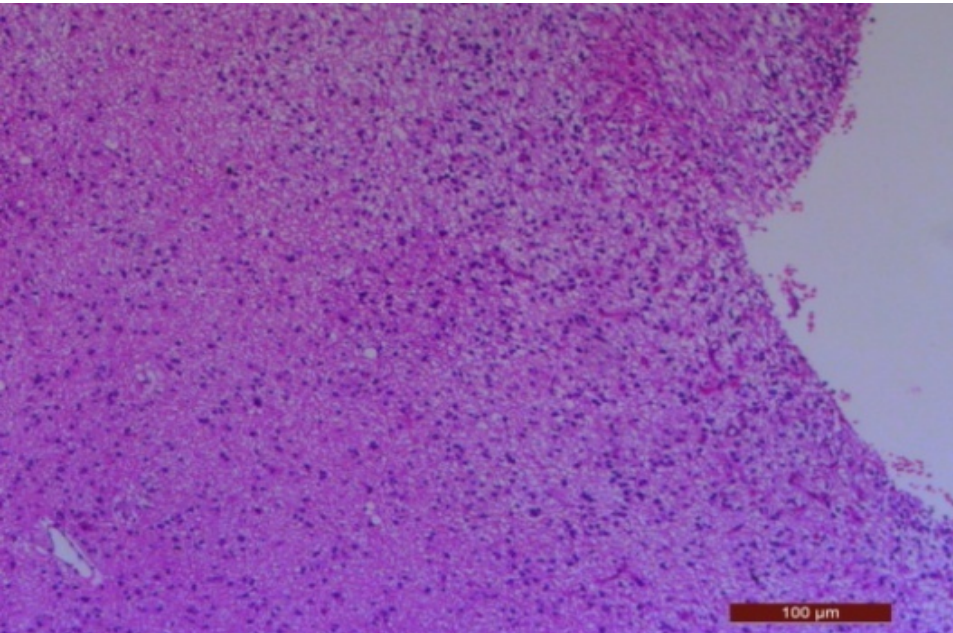
1q25



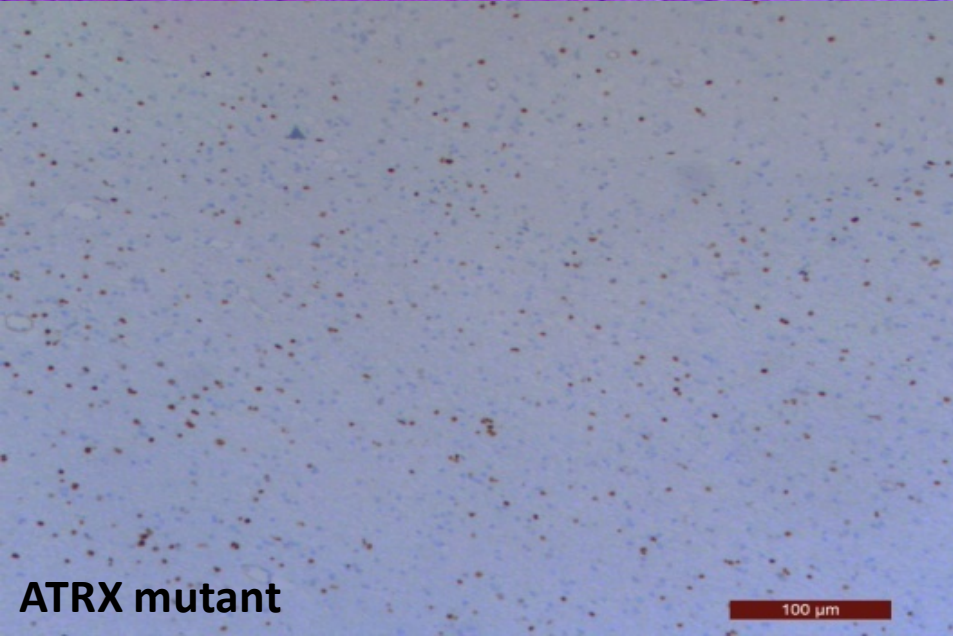
19q13

19q13

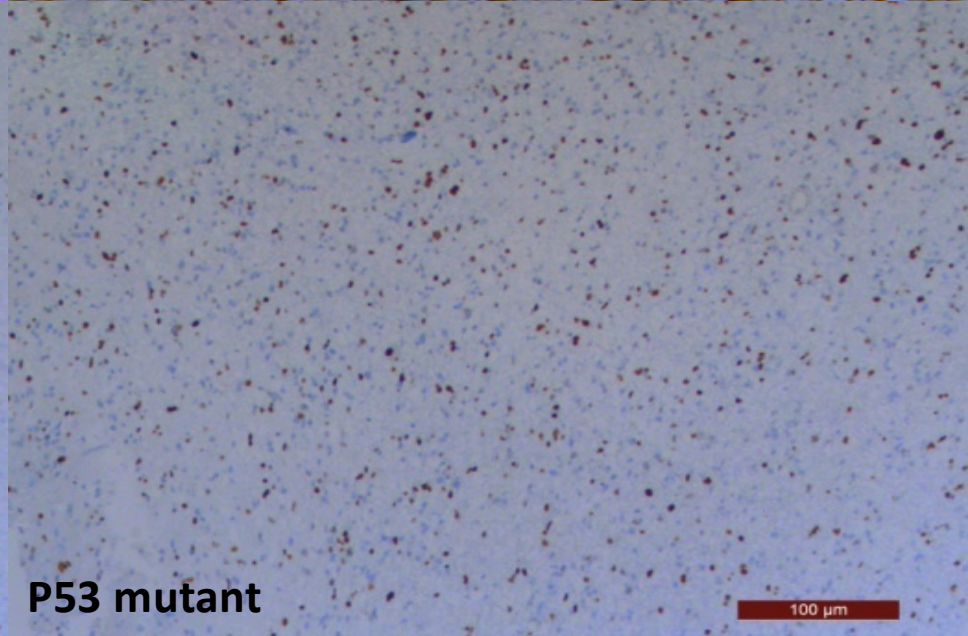
Mikst oligoastroitom tanısından astrositom tanısına değişen olgu



IDH1 mutant

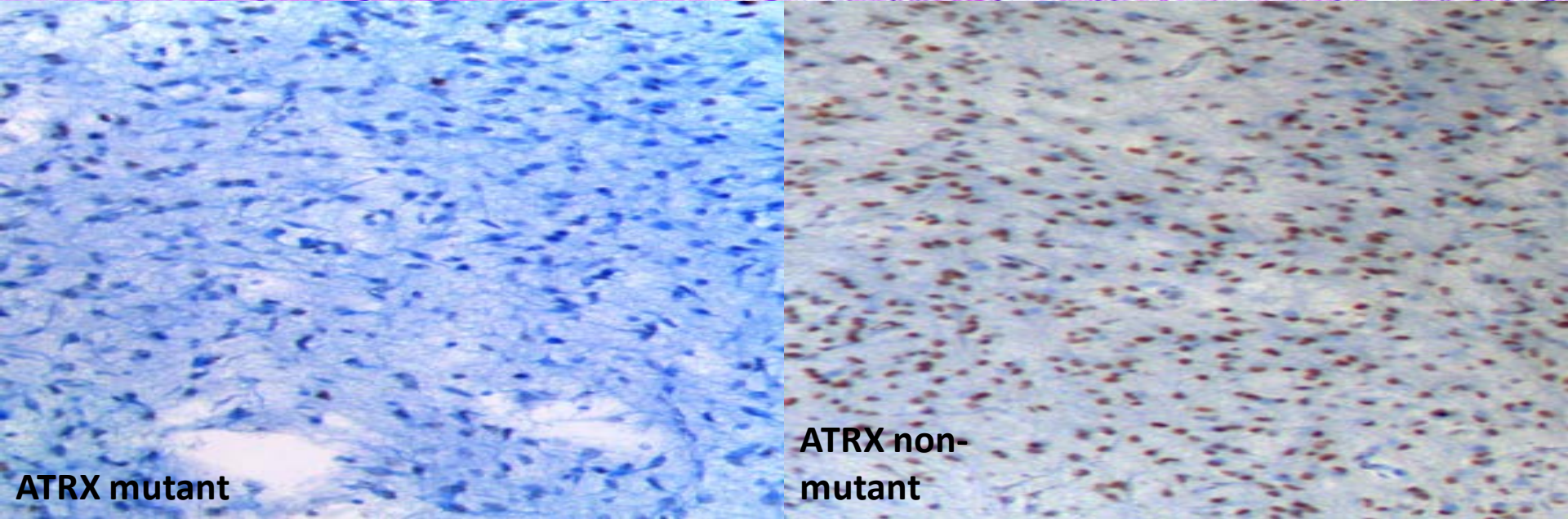
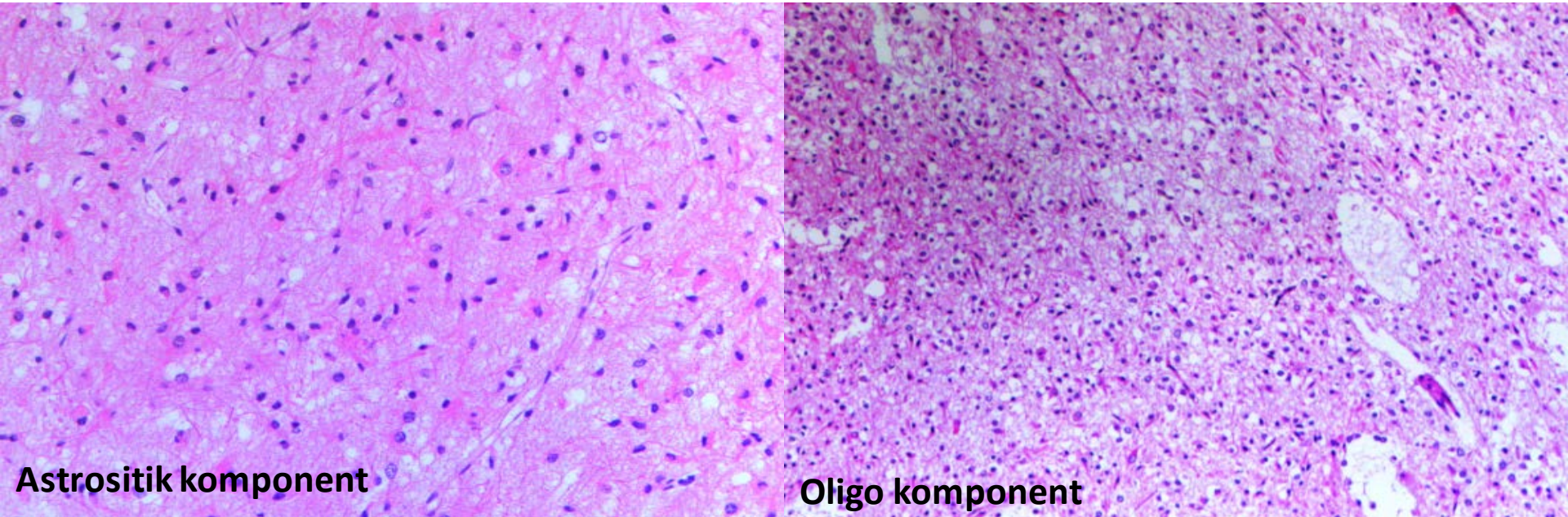


ATRX mutant



P53 mutant

Mikst oligoastrozitom tanısında kalan olgu



TARTIŞMA VE SONUÇ

- IDH1/2 (R132H/R172H) (izositrat dehidrogenaz)-**grade II astrositomların %82,5** ,grade III anaplastik astrositomların %27,3 ,primer GBM %17,3 ,sekonder GBM %68,4 ,**oligodendrogliom(grade II-III) % 80-90** ,
- ATRX (alfa talasemi mental retardasyon sendrom-X linked) mutasyon- **grade II-III astrositom %71** ,oligoastrositom %68 ,sekonder GBM %57 ,**oligodendrogliom %3**
- TP53 mutasyon **astrositomlarda %60** ,**oligodendrogliomlarda %6**
- 1p19q kodelesyon grade II **oligodendrogliom %80-90** ,grade III oligodendrogliom %50-70 ,**oligoastrositomların %14-20** ,**astrositomların %10-15** ,parsiyel 1p delesyonu astrositomların %5-25

	Grade II A	Grade III A	Grade II OD	Grade III OD	OA	NOS
IDH 1 mutant	13 (%100)	0 (%0)	23 (%92)	8 (%80)	2/2 (%100)	3/6 (%50)
IDH 1 nonmutant	0 (%0)	1 (%100)	2 (%8)	2 (%20)	0/2 (%0)	3/6 (%50)
ATRX mutant	11 (%84)	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	2 /2(%100)	0/6 (%0)
ATRX nonmutant	2 (%16)	0 (%0)	25 (%100)	10 (%100)	0 /2(%0)	6/6 (%100)
1p/19q kodel	0 (%0)	0 (%0)	25 (%100)	10 (%100)	2/2 (%100)	0/6 (%0)
1p/19q non-kodel	13 (%100)	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0/2 (%0)	6/6 (%100)
p53 mutant	9 (%69)	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	2/2 (%100)	1/6 (%16)
p53 nonmutant	4 (%31)	0 (%0)	25 (%100)	10 (%100)	0/2 (%0)	5/6 (%84)
Kombine IDH1+ATRX mut	10/13 (%76)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 /2(%100)	0/6 (%0)
FISH 1p/19q kodelesyonu	0 (%0)	0 (%0)	25 (%100)	10 (%100)	2/2 (%100)	0/6 (%0)

Tablo1:Entegre tanıya göre olguların moleküler dağılımı

- Difüz astrositom olgularımızın çoğunluğu (%84) IDH1 (+) ,ATRX mutant -2 olgu **ATRX nonmutant (%16)**
- Western ve ark. **-%23** ATRX nonmutant
- Haberler ve ark. **-%33** ATRX nonmutant
- Öneri ileri moleküler yöntem
- Oligodendrogliom olgularımızın %88 IDH1 (+) , **%12 IDH1 (-)**
- Liu ve ark. **-%22 IDH1/2 (-)**

- Oligoastrostom olgularımızın %100 IDH1 (+), ATRX mutant ,p53 (+)
- %100 1p19q kodel
- Hwer ve ark.-%85 1p19q kodel
- Zou ve ark.-%48 1p19q kodel
- Sahm ve ark.-%2 1p19q kodel
- NOS olgularımızın %50-IDH1 (+) ,ATRX non mutant ,1p19q nonkodel
- %50 IDH1 (-) ,ATRX nonmutant ,1p19q nonkodel
- %84 p53 nonmutant

SONUÇLAR

- Histolojik olarak oligoastrozitom tanısı olan olguların çoğu Harlem sınıflamasına göre astrozitom/oligodendrogliom tanısı almaktadır.
- Entegre tanı sınıflamasına rağmen hala mikst oligoastrozitom tanısında kalan vaka mevcuttur (%3,5).
- Oligoastrozitom ve NOS olgularında ileri moleküler yöntemler yapılmalıdır.

ANKARA

10.10.2015

İnadına Barış