

cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas

Brat, D.J., Aldape, K., Colman, H. *et al.* cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol* **139**, 603–608 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02127-9>

抄読会:2021.3.1

要旨

IDH 変異型びまん性グリオーマは、WHO 中枢神経系腫瘍分類の第4版(2016年)で初めて記載された。IDH 変異を診断に組み込むことで、成人のびまん性膠腫の臨床的に意味のある分類が可能になった。2016年WHO分類では、IDH 変異型びまん性星細胞性グリオーマは、IDH 変異型びまん性星細胞腫 (WHO grade II)、IDH 変異型未分化星細胞腫 (WHO grade III)、および IDH 変異型膠芽腫 (WHO grade IV) に分類される。IDH 野生型びまん性星細胞性神経膠腫は、成人の侵襲性の高い病変として認識されているが、WHO (2016) では、IDH 変異型と IDH 野生型星細胞性グリオーマの両方に同じ悪性度分類基準が適用されている。形態学的特徴(有糸分裂活性、未分化核特徴、微小血管増殖および壊死)に基づく従来の悪性度分類は、WHO 悪性度 II および III の IDH 変異型星細胞腫を層別化しない可能性がある。IDH 変異型びまん性星細胞グリオーマのリスクを確実に層別化できる分子遺伝学的基準またはその他の基準を定義するのに十分な根拠があるかどうか、WHO 悪性度 IV に対応する腫瘍を同定できるかどうかを判断するために、文献的に評価した。検討項目は① CDKN2A/B ホモ接合性欠失、② CDK4 増幅、③ RB1 変異またはホモ接合性欠失、④ PIK3CA または PIK3R1 変異、⑤ PDGFRA 増幅、⑥ MYCN 増幅、⑦ グローバル DNA メチル化レベル、⑧ ゲノム不安定性、および 14 番染色体欠損である。また、⑨ 有糸分裂数や Ki-67 指標に基づく増殖活性の閾値や、その他の形態学的特徴である。

所見のまとめ

- ① CDKN2A/B ホモ接合性欠失: CDKN2A/B のホモ接合性欠失が IDH 変異型星細胞腫の生存期間の短縮と関連しており、WHO グレード IV に対応している。
- ② CDK4 増幅、RB1 変異またはホモ接合性欠失、 PDGFRA 増幅: CDK4 増幅または RB1 変異/ホモ接合欠失を含む RB 経路をコードする他の遺伝子の変化もまた、攻撃的性格を反映するマーカーとなりうるが、根拠は十分ではない。
- ③ PIK3CA または PIK3R1 変異、 MYCN 増幅: PIK3R1 および PIK3CA の変異、ならびに MYCN の増幅は生存期間の短縮と関連しているが、検証にはさらなるコホートが必要である。
- ④ グローバル DNA メチル化レベル、ゲノム不安定性、および 14 番染色体欠損: ゲノム不安定性は、IDH 変異型星細胞腫の予後不良に対応するが、臨床

応用は確立されていない。DNA メチル化は低グローバル DNA メチル化 (G-CIMP-low) パターンが IDH 変異型星細胞腫の生存期間の短縮と関連しているが、正確な定義や検査方法の実用性を評価には、さらなるコホートの検証が必要である。

- ⑤ 有糸分裂数や Ki-67 指標に基づく増殖活性の閾値や、高悪性度に典型的なその他の形態学的特徴：組織学的グレード II および III の IDH 変異型星細胞腫を区別する、有糸分裂活性の根拠は不十分である。

IDH 変異型びまん性星細胞性グリオーマは、WHO grade II、III または IV に対応する形態および遺伝的特徴に基づいて分類される。

IDH 変異型星細胞腫に対する提案された悪性度判定基(表 1)。

Table 1 IDH-mutant astrocytomas

Astrocytoma, IDH-mutant, grade 2

A diffusely infiltrative astrocytic glioma with an *IDH1* or *IDH2* mutation that is well differentiated and lacks histologic features of anaplasia. Mitotic activity is not detected or low^a. Microvascular proliferation, necrosis and *CDKN2A/B* homozygous deletions are absent

Astrocytoma, IDH-mutant, grade 3

A diffusely infiltrative astrocytic glioma with an *IDH1* or *IDH2* mutation that exhibits focal or dispersed anaplasia and displays significant mitotic activity^a. Microvascular proliferation, necrosis and *CDKN2A/B* homozygous deletions are absent

Astrocytoma, IDH-mutant, grade 4

A diffusely infiltrative astrocytic glioma with an *IDH1* or *IDH2* mutation that exhibits microvascular proliferation or necrosis or *CDKN2A/B* homozygous deletion or any combination of these features

^aSee text regarding mitotic count cut-off values

IDH 変異型星細胞腫の悪性度評価

IDH 変異型星細胞腫、grade 2

有意な有糸分裂、退形成性、微小血管増殖、壊死および *CDKN2A/B* ホモ接合体欠失を認め無い IDH 変異型星細胞腫。生存期間の中央値は 10 年を超える。

IDH 変異型星細胞腫、grade 3

高い有糸分裂活性および退形成性を示すが、微小血管増殖、壊死および *CDKN2A/B* ホモ接合体欠失を認め無い IDH 変異型星細胞腫。有糸分裂数のカットオフ値は、標本全体で有糸分裂数が 2 個以上、生検では 1 個の有糸分裂数を使用している。

IDH 変異型星細胞腫、grade 4

微小血管増殖または壊死、*CDKN2A/B* ホモ接合体欠失、またはこれらの特徴のいずれかの組み合わせを有する IDH 変異型星細胞腫は、WHO grade 4 に相当する。以前は「IDH 変異型膠芽腫、WHO grade IV」と考えられてきたが、IDH 野生型膠芽腫とは異なり、WHO grade 2 または 3 の IDH 変異型星細胞腫と密接に関連している。したがって、cIMPACT-NOW では、「IDH 変異型膠芽腫、WHO grade IV」を廃止し、代わりに「IDH 変異型星細胞腫、grade 4」と呼ぶことを推奨している。また、cIMPACT-NOW はまた、*CDKN2A/B* ホモ接合体欠失を IDH 変異型星細胞腫の WHO grade 4 の診断基準とすべきであると推奨している。*CDKN2A/B* ホモ接合体欠失は、FISH、定量 PCR、

MLPA、マイクロアレイまたは NGS ベースの方法で決定できる。p16 の免疫組織化学はホモ接合体欠失と関連しない。

* 参考 WHO (2016)

TAKE HOME MESSAGE

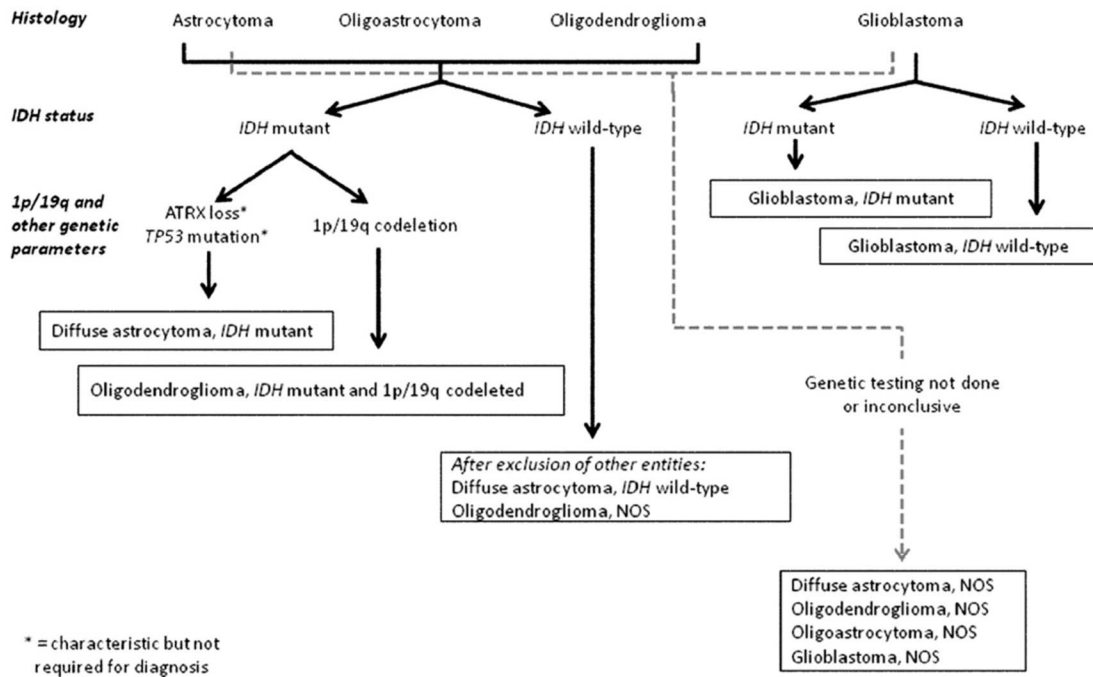


Fig. 1 A simplified algorithm for classification of the diffuse gliomas based on histological and genetic features (see text and 2016 CNS WHO for details). A caveat to this diagram is that the diagnostic “flow” does not necessarily always proceed from histology first to molecular genetic features next, since molecular signatures can

sometimes outweigh histological characteristics in achieving an “integrated” diagnosis. A similar algorithm can be followed for anaplastic-level diffuse gliomas; * Characteristic but not required for diagnosis. Reprinted from [27], with permission from the WHO

1. 今後の WHO 改定により、IDH 変異型びまん性膠腫 grade 4 は組織学的グレードに加え CDKN2A/B ホモ接合体欠失によって定義される可能性がある。
2. CDKN2A/B ホモ接合体欠失は ISH、定量 PCR、MLPA、マイクロアレイまたは NGS ベースの方法で決定できる。p16 の免疫組織化学はホモ接合体欠失と関連しない。