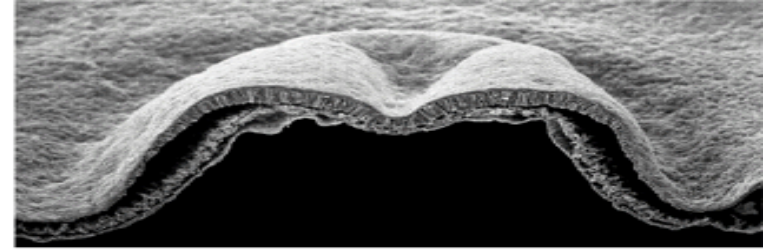
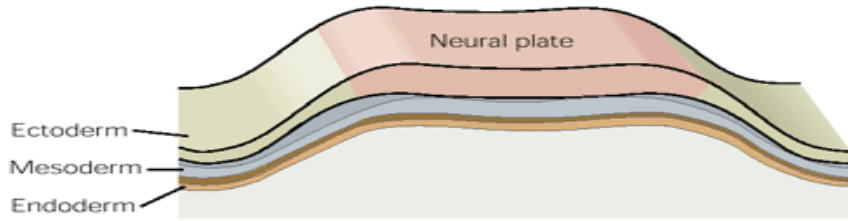
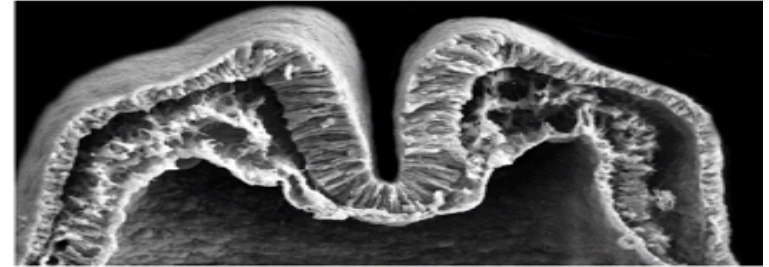
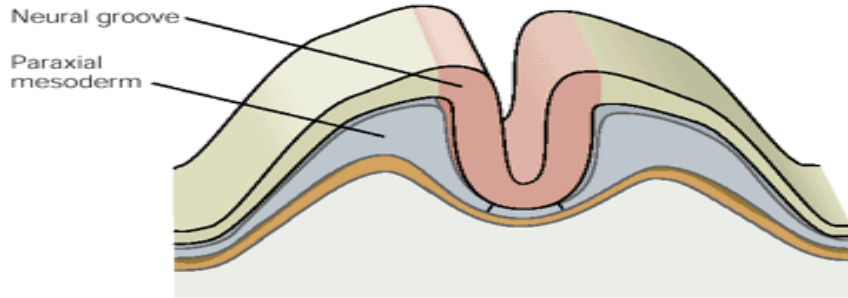


# ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

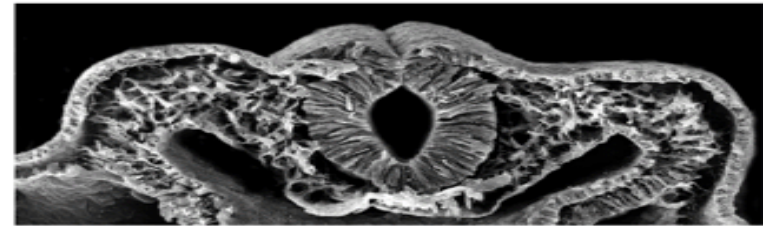
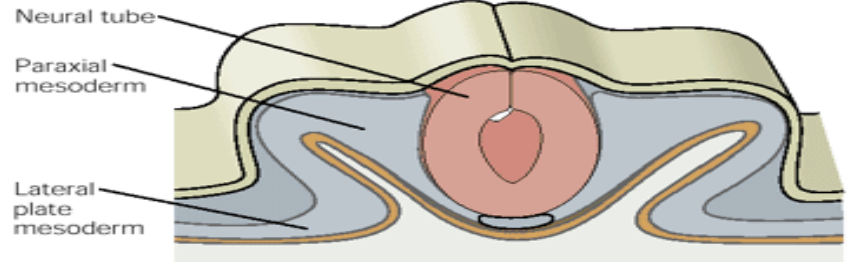
A



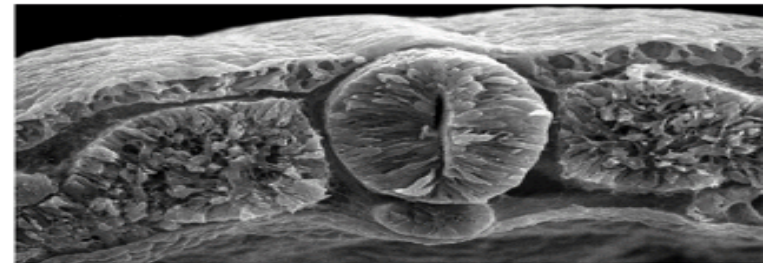
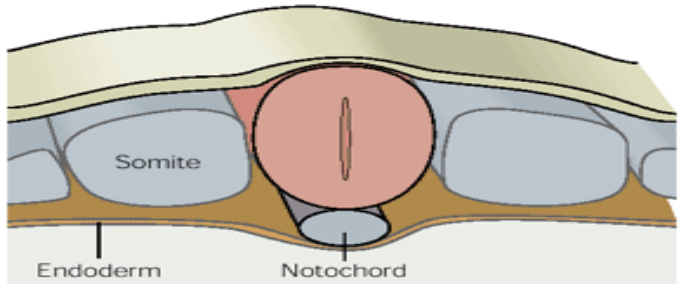
B



C



D

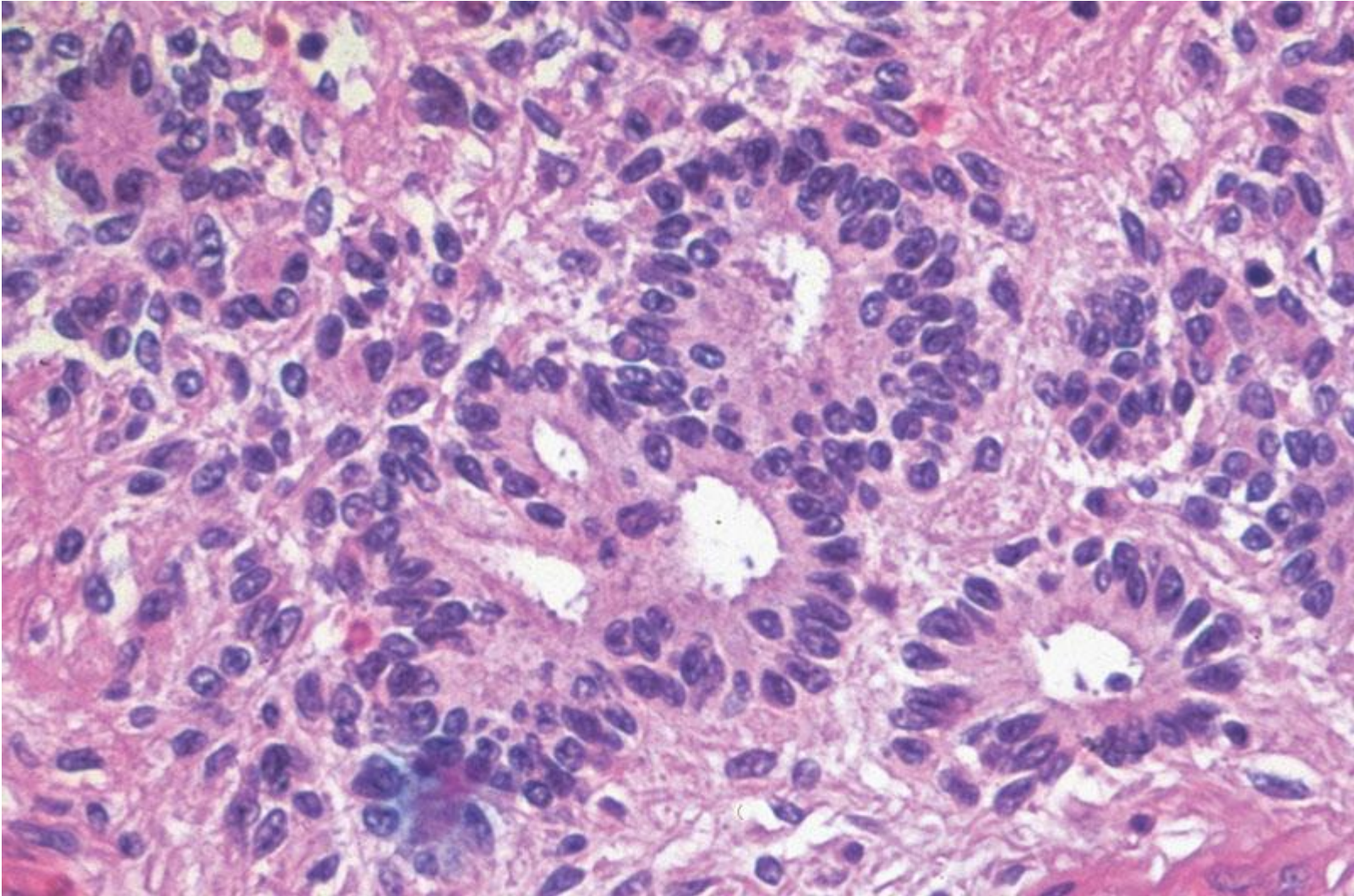


# ΝΕΥΡΟΕΠΙΘΗΛΙΟ



- Κατά την διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων τα κύτταρα γίνονται κυλινδρικά επιθηλιακού τύπου (ΝΕΥΡΟΕΠΙΘΗΛΙΟ ) διατάσσονται γύρω από αυλό και σχηματίζουν δομές που λέγονται "neural rosettes"
- Αυτές οι δομές αποτελούνται από κύτταρα που εκφράζουν νευροεξωδερματικούς δείκτες όπως τα γονίδια **Pax6** and **Sox1** και είναι ικανά **ΝΑ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΘΟΥΝ** και σε νευρώνες και σε κύτταρα γλοίας

**Επενδύωμα : αποτελείται από κυλινδρικά κύτταρα τοποθετημένα γύρω από ένα κεντρικό αυλο (Ροζέτες Επενδυώματος )**

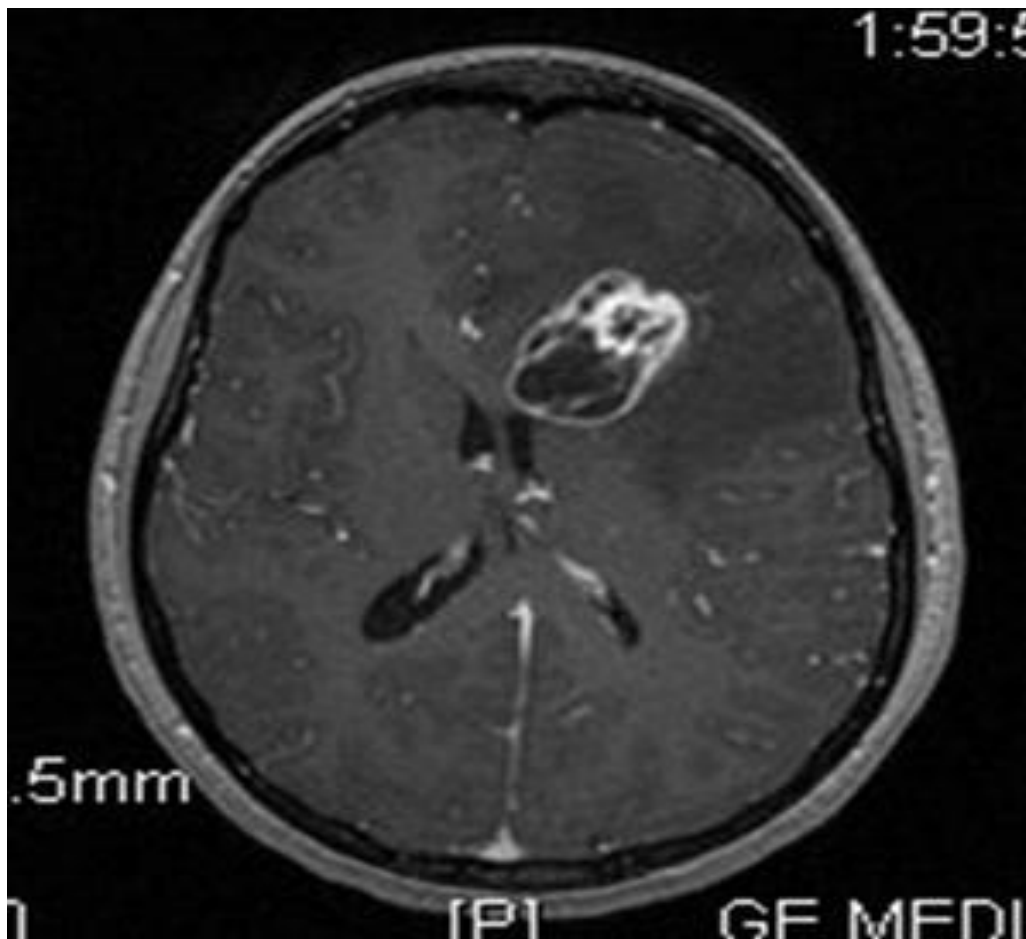


## Ασθενής 42 ετών εμφάνισε μια επιληπτική κρίση 8 μήνες μετά από ένα ατύχημα.

- .
- Σταδιακά με την πάροδο του χρόνου άρχισε να παρουσιάζει κεφαλαλγία με εξάρσεις το πρωί ή το βράδυ
- η κεφαλαλγία επιτείνεται με την προσπάθεια ή τον βήχα, είναι γενικευμένη και συνοδεύεται από δυσκαμψία του αυχένα.
- Επιπλέον αρχίζει να εμφανίζει διαταραχές όπως έλλειψη συγκέντρωσης , μεταβολές διάθεσης ,διαταραχές λόγου (λεκτικές στερεοτυπίες ,τηλεγραφική ομιλία,τάση ψιθυρισμού δυσαρθρία), ανικανότητα γραφής.
- Δεξιά ημιπληγία



Αξονική τομογραφία εγκεφάλου μετά χορήγηση σκιαγραφικού, στην οποία απεικονίζεται ευμεγέθης ανομοιογενής όγκος, με συμπαγές και κυστικό τμήμα, στον αριστερό μετωπιαίο λοβό. Ο όγκος συνοδεύεται από την ανάπτυξη περιεστιακού οιδήματος και μετατόπιση των ανατομικών δομών της μέσης γραμμή



**Διαγνωστική μέθοδος εκλογής** είναι η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου μετά χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας.

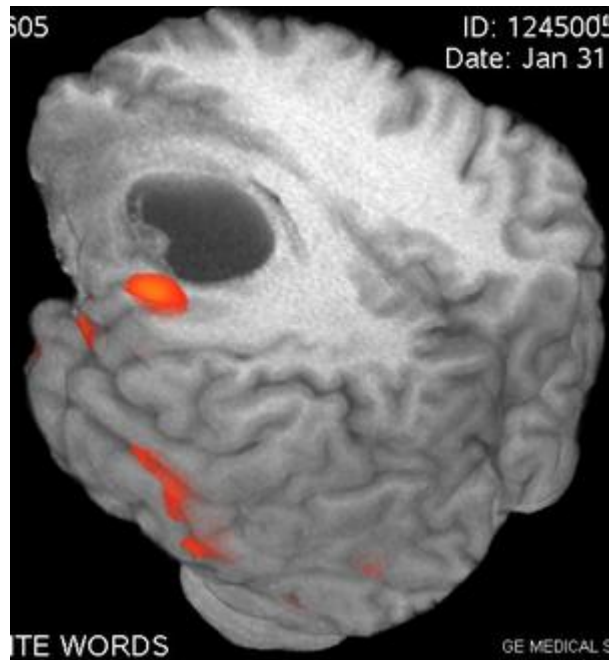
Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, στην οποία αναδεικνύεται ένας ευμεγέθης εν τω βάθει πρωτοπαθής όγκος του αριστερού μετωπιαίου λοβού. Ο όγκος εμφανίζει νεκρωτικά στοιχεία στο κέντρο του καθώς και έντονο περιεστιακό οίδημα

# Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία (Functional MRI, fMR)

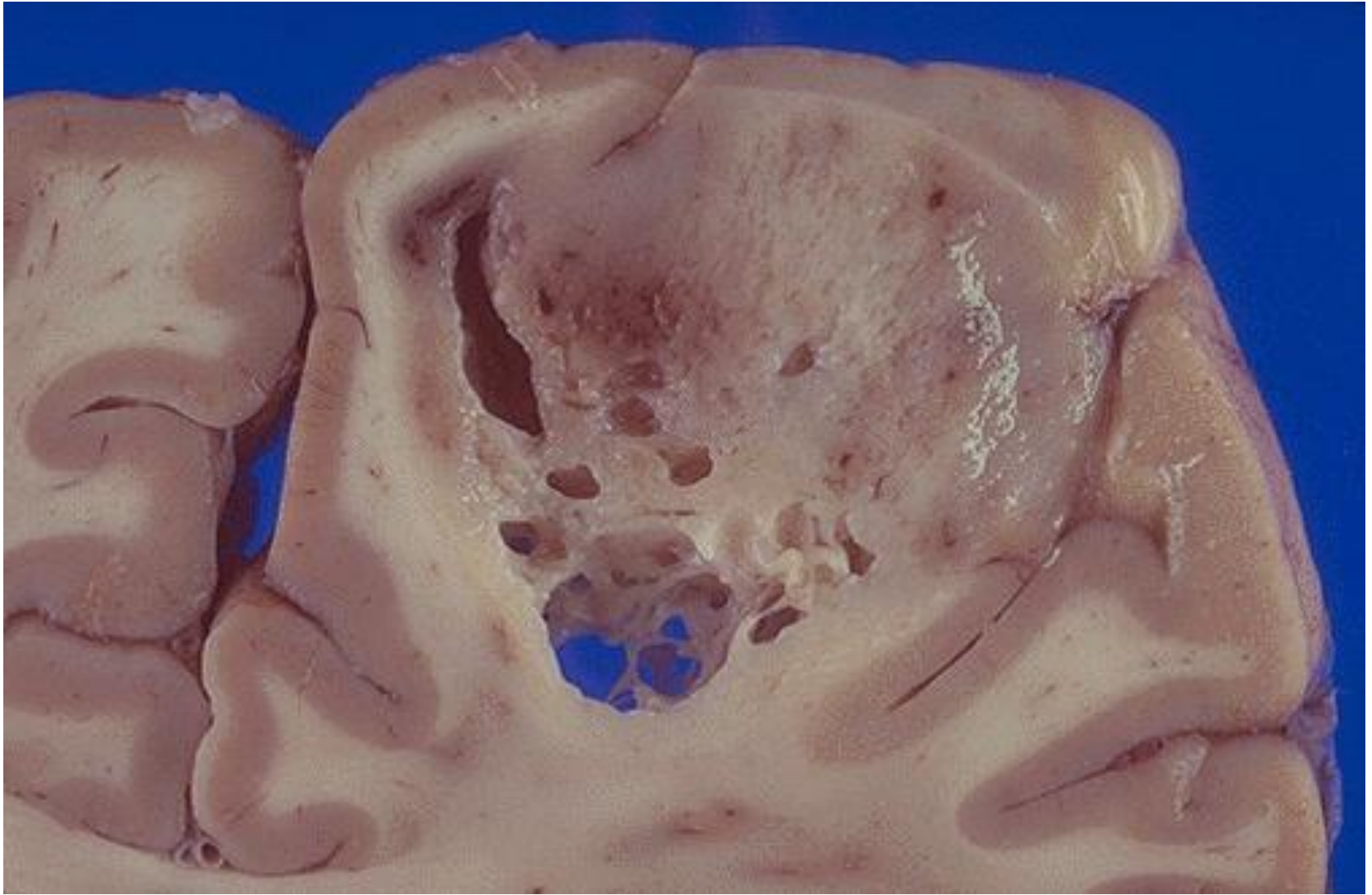
Με τη βοήθεια του μαγνητικού τομογράφου επίσης, είναι εφικτή η εντόπιση διαφόρων λειτουργικών κέντρων του εγκεφάλου

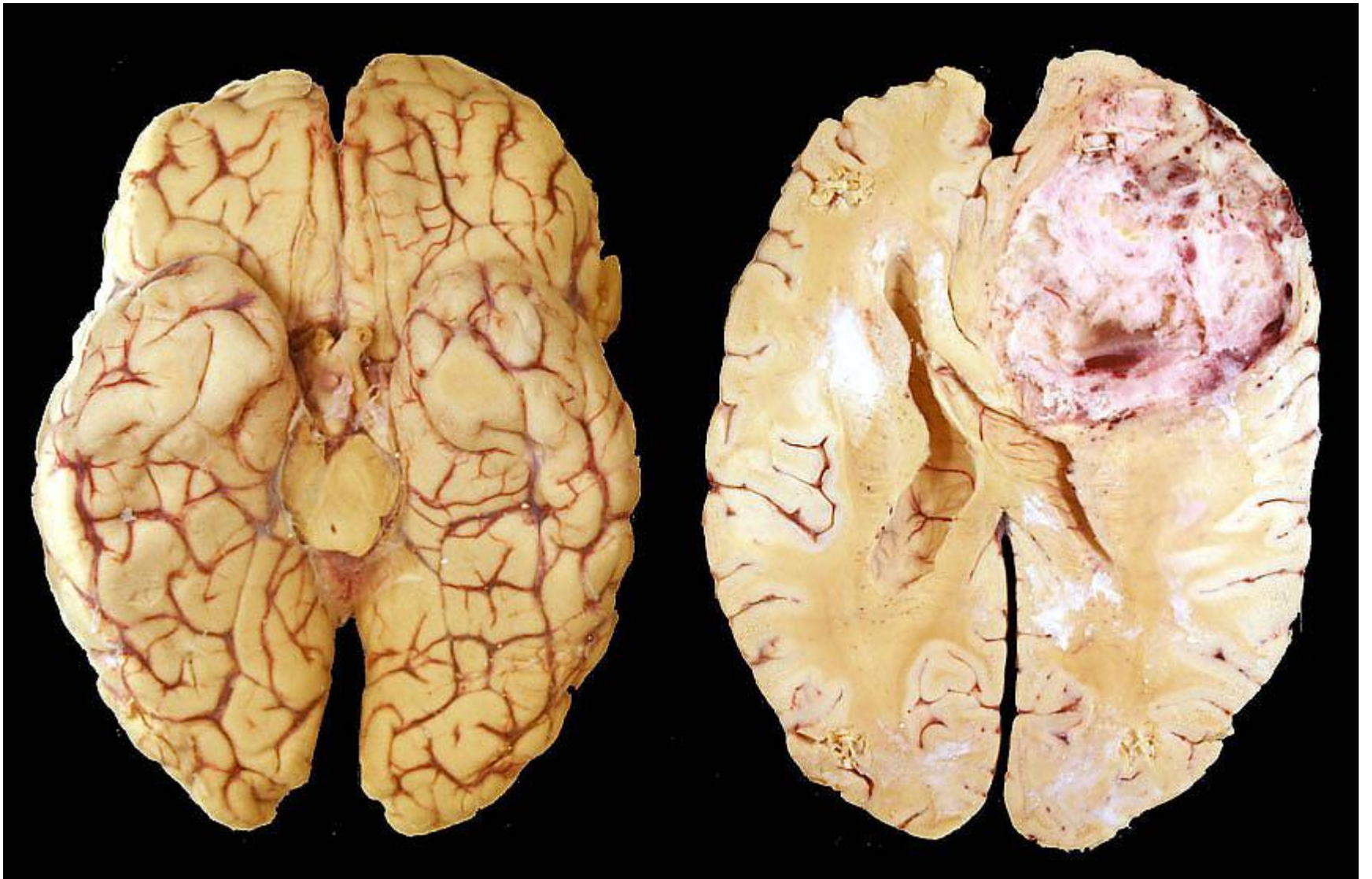
- πχ λόγου, κίνησης, μνήμης και η συσχέτισή τους με τον υπάρχοντα όγκο.
- Από νευροχειρουργικής σκοπιάς αυτό που έχει σημασία είναι το κατά πόσο ένας όγκος γειτνιάζει, διηθεί ή απλώς απωθεί αυτά τα κέντρα, εξασφαλίζοντας έτσι μεγαλύτερη ασφάλεια, όσον αφορά στους χειρουργικούς χειρισμούς.
- Ανιχνεύει μεταβολές που αφορούν την οξυγόνωση και τη ροή του αίματος σαν απάντηση σε κάποια νευρωνική δραστηριότητα που προκύπτει από την εκτέλεση χωρο-χρονικά συγκεκριμένων εντολών εκ' μέρους του ασθενούς (κίνηση κάποιου χεριού, ομιλία κ.τ.λ).
- Η τεχνική έχει την δυνατότητα να αναδεικνύει τις περιοχές εκείνες του εγκεφάλου οι οποίες αναπτύσσουν αυξημένη νευρωνική δραστηριότητα, και κατά συνέπεια παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές στην κατανάλωση οξυγόνου, κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας.

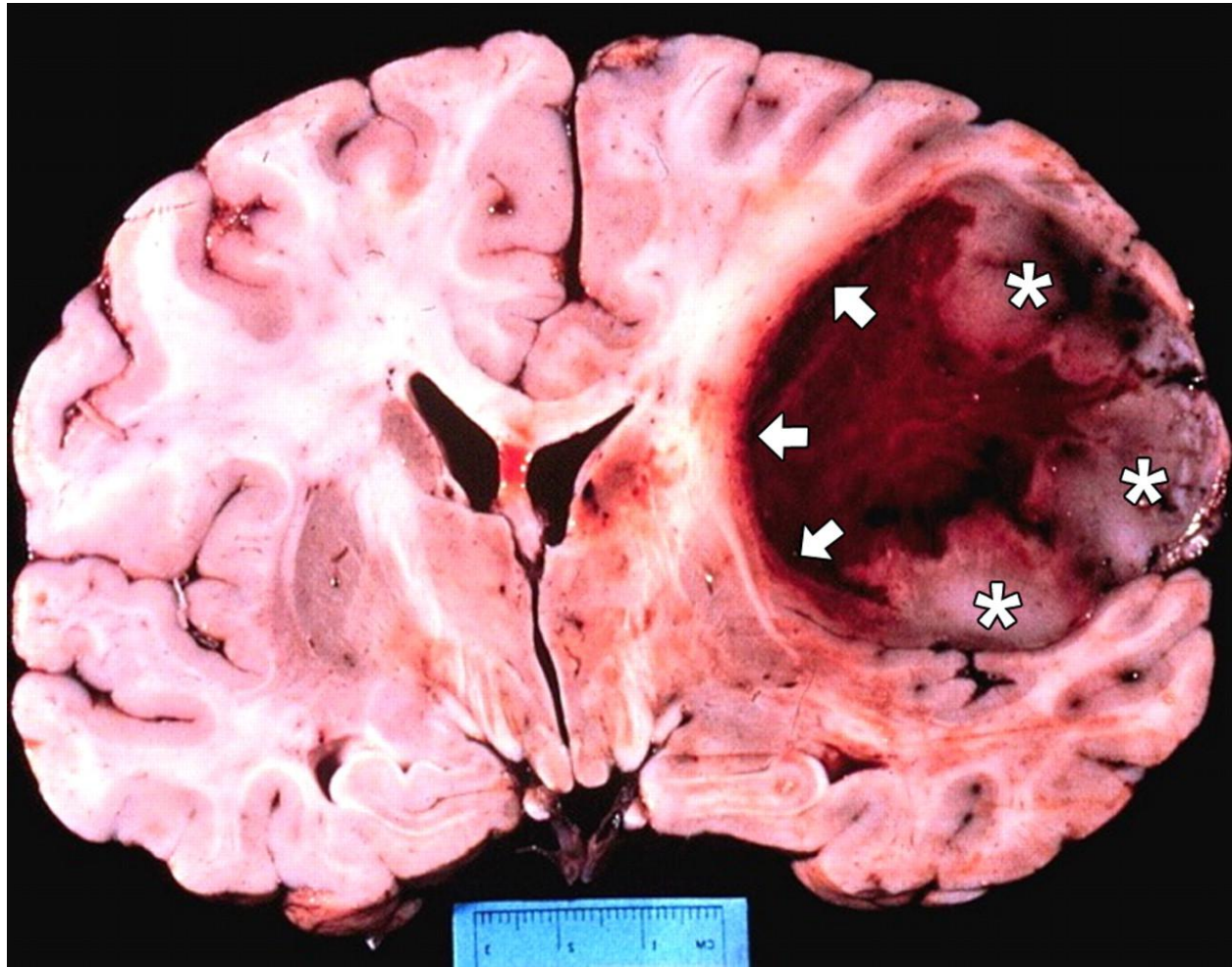




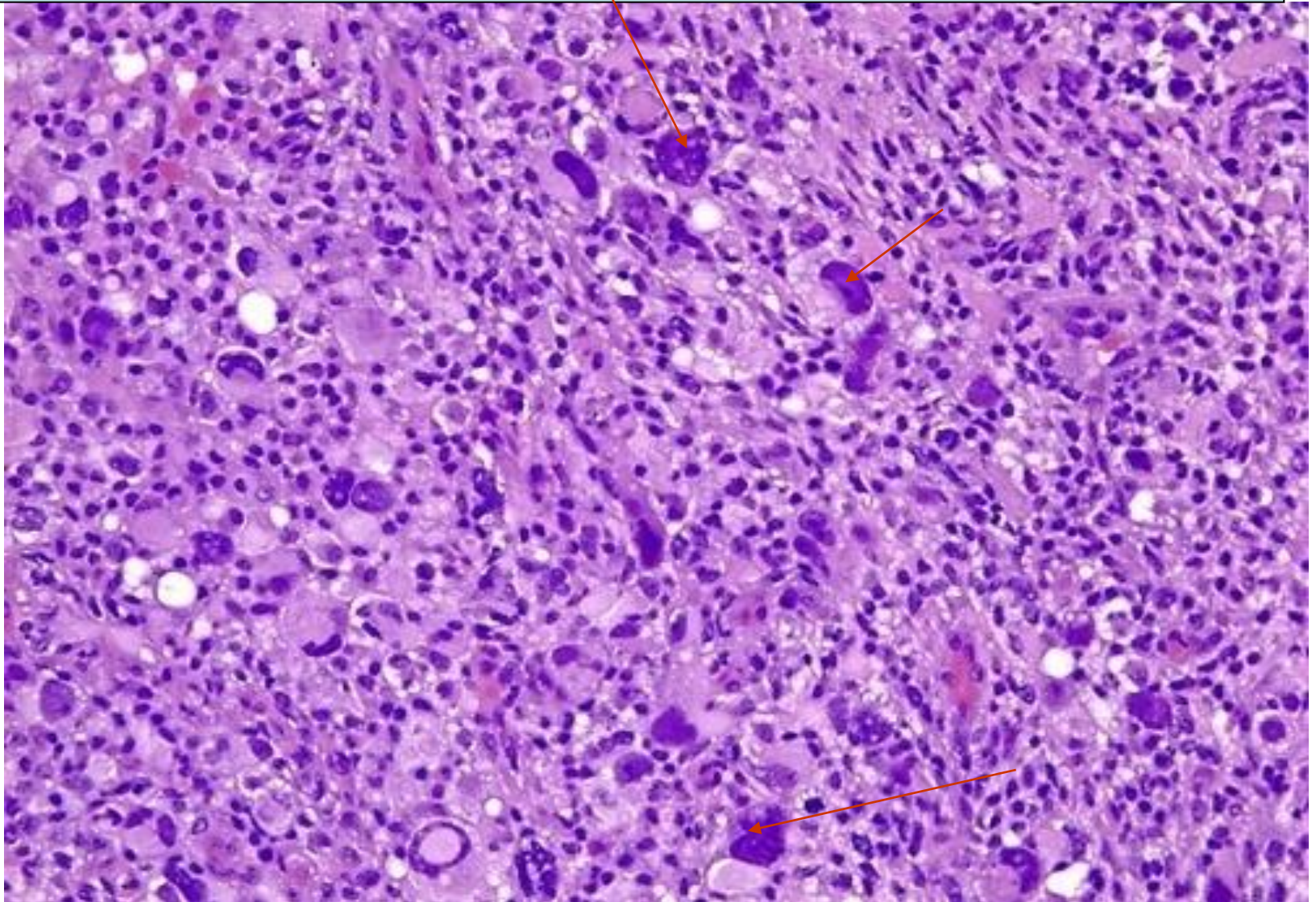
**Λειτουργική μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (fMRI), όπου αναδεικνύεται ενεργοποίηση του κέντρου του λόγου (κόκκινη περιοχή) σε άμεση γειτνίαση με τον απεικονιζόμενο νεκρωτικό όγκο του εγκεφάλου**







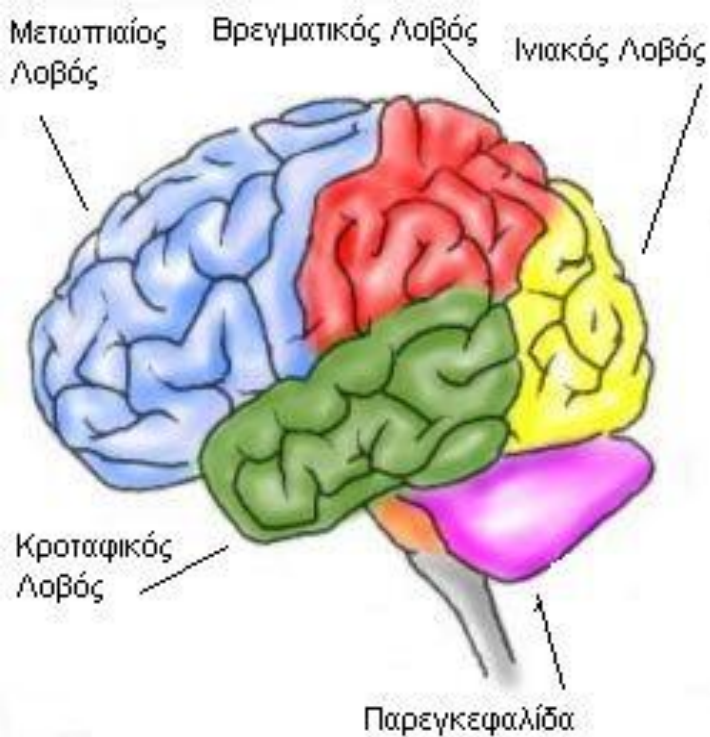
**ΒΙΟΨΙΑ =**  
**ΠΛΕΙΟΜΟΡΦΟ ΓΛΙΟΒΛΑΣΤΟΜΑ ΜΕ ΕΝΤΟΝΗ**  
**ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΤΥΠΙΑ**



# Ενδείξεις για να προβούμε στις κατάλληλες εξετάσεις

- Εμφάνιση πονοκεφάλων που σχετίζονται με εστιακά νευρολογικά συμπτώματα σε ασθενή που δεν είχε ιστορικό πονοκεφάλων
- Αλλαγή στον χαρακτήρα των πονοκεφάλων σε ασθενή που αναφέρει στο ιστορικό του πονοκεφάλους
- Εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων  
Απότομες αλλαγές συμπεριφοράς κλπ

# Νευρολογική σημειολογία, που οφείλεται στην εντόπιση των όγκων ανάλογα με την ανατομική περιοχή



- Οι όγκοι του μετωπιαίου λοβού προκαλούν: πρῶιμη διαταραχή των νοητικών λειτουργιών όπως **απάθεια, αδιαφορία, ψυχικές διαταραχές, αφασία** .
- Γενικά διαταραχές συμπεριφοράς και ψυχισμού,
- μεταβολές στην προσωπικότητα,
- διαταραχές βάρδισης-αστάθεια, ούρησης και λόγου, κυρίως όσον αφορά στην έκφραση του λόγου .κλπ

# Οι όγκοι του κροταφικού λοβού προκαλούν:



- ακουστικές,
- οσφρητικές,
- γευστικές διαταραχές,
- αιθουσαία συμπτώματα,
- αφασία, αγνωσία,
- ειδικές επιληπτικές κρίσεις,
- ψυχικές διαταραχές,
- ανοσμία





## ΙΝΙΑΚΟΣ ΛΟΒΟΣ

Διαταραχές στην όραση και  
άλλοτε άλλου βαθμού  
ελλείμματα του οπτικού  
πεδίου

## ΠΑΡΕΓΚΕΦΑΛΙΔΑ

Αστάθεια, διαταραχές  
βάδισης, τρόμο, δυσαρθρία,  
δηλαδή δυσκολία στην  
άρθρωση και  
δυσδιαδοχοκινησία, δηλαδή  
αδυναμία συντονισμού των  
κινήσεων, ιδιαίτερα στις  
περιπτώσεις εντοπισμού  
τελικού στόχου.

# ΒΡΕΓΜΑΤΙΚΟΣ ΛΟΒΟΣ



- Διαταραχές αισθητικότητας με ή χωρίς συνοδές κινητικές διαταραχές,
- και διαφόρων τύπων αγνωσίες, όπως σωματοαγνωσία, δηλαδή αδυναμία αναγνώρισης του σώματος, τη δεξιά από την αριστερή πλευρά,
- νοσοαγνωσία, αδυναμία αναγνώρισης ενός προβλήματος υγείας,
- ή στερεοαγνωσία, δηλαδή αδυναμία αναγνώρισης διαφόρων αντικειμένων διά της αφής

## Classical functions of glia

Mid 19th century :

### Ο ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΣ ΙΣΤΟΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Ο όρος ``γλοία`` προέρχεται από την Ελληνική λέξη κόλλα (glia=glue ,κόλλα) λόγω της σημασία της στη συγκράτηση των νευρώνων.

Ο Rudolf Virchow, ήταν ο πρώτος ο οποίος πρότεινε την ύπαρξη στηρικτικών κυττάρων στο CNS το 1846 και τα ονόμασε γλοία , θεωρώντας όπως και άλλα ερειστικά κύτταρα στο σώμα ότι προέρχονται από το μεσέγχυμα

# Κλασσικές Λειτουργίες της γλοίας

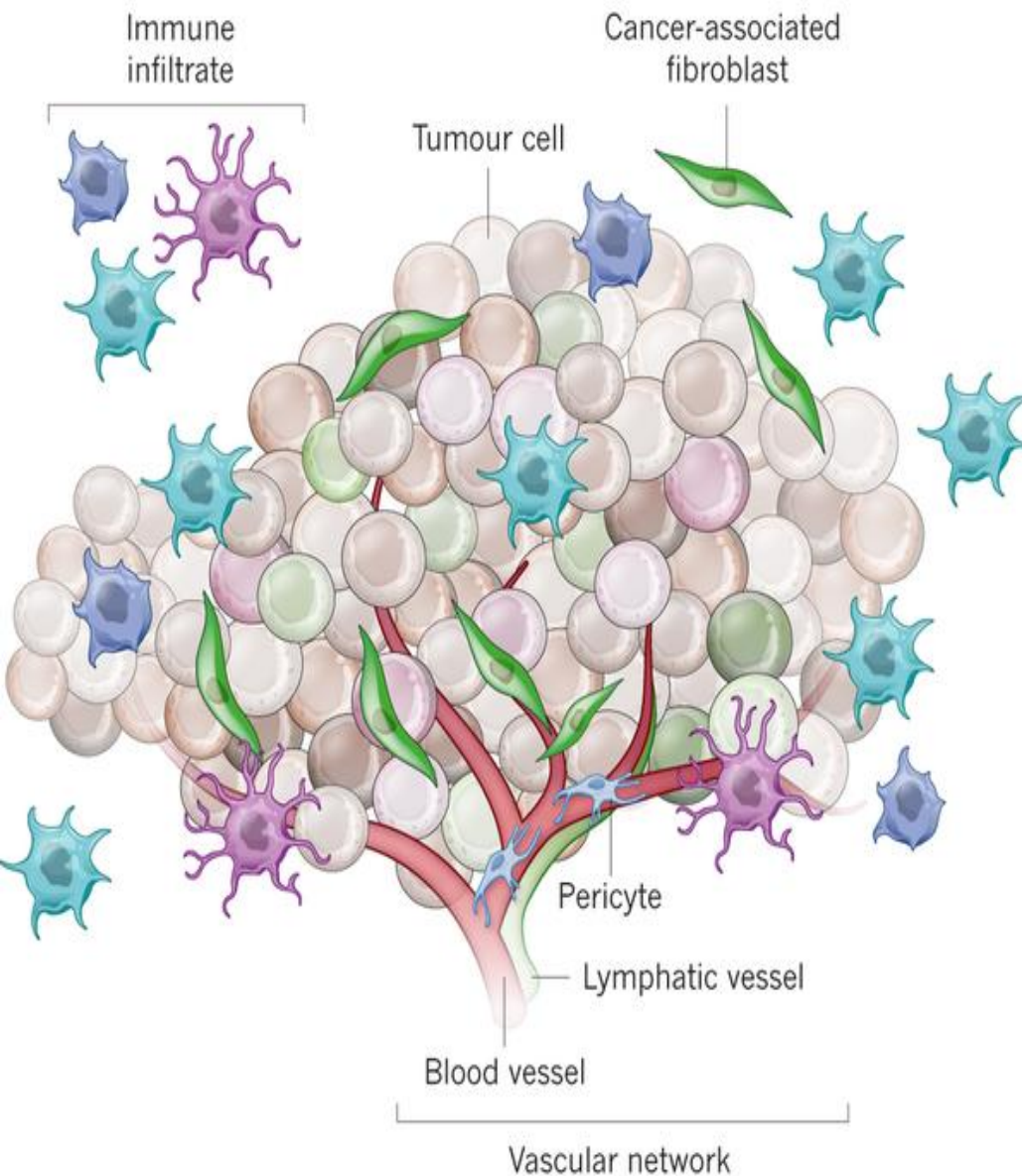
## Mid 20th century :

1. Ομοιόσταση εξωκυττάριου χώρου  
:συγκέντρωση ιόντων/νευροδιαβιβαστές
2. Μεταβολικές ανάγκες των νευρώνων
3. Μυελινοποίηση των νευραξόνων

# Λειτουργίες της γλοίας που είναι υπό διερεύνηση και πρέπει ακόμη να αποσαφηνιστούν

- Σχηματισμός και διατήρηση των συνάψεων
- Έλεγχος της συναπτικής λειτουργίας
- Προγονικά κύτταρα της γλοίας = είναι πολυδύναμα και κατά την ανάπτυξη μπορούν να δώσουν γένεση σε νευρώνες -ώριμα κύτταρα γλοίας
- Ρυθμίση επούλωσης μετά από βλάβη
- Έλεγχος της ροής του αίματος του εγκεφάλου
- Έλεγχος της επιβίωσης των νευρώνων
- Νευροπαθητικός πόνος
- Επιληψία κλπ

# Ετερογένεια ογκων-Μικροπεριβάλλον



**Ο**ι όγκοι σχεδόν ποτε δεν αποτελούνται από ένα ομοιογενή κυτταρικό πληθυσμό αλλά από ένα ετερογενές σύνολο κυττάρων τα οποία διαφέρουν σε πολλά βιολογικά χαρακτηριστικά όπως είναι

η μορφολογία

ο βαθμός του κυτταρικού πολλαπλασιασμού

η διηθητική ικανότητα

το μεταστατικό δυναμικό

και η αντίσταση σε φάρμακα.

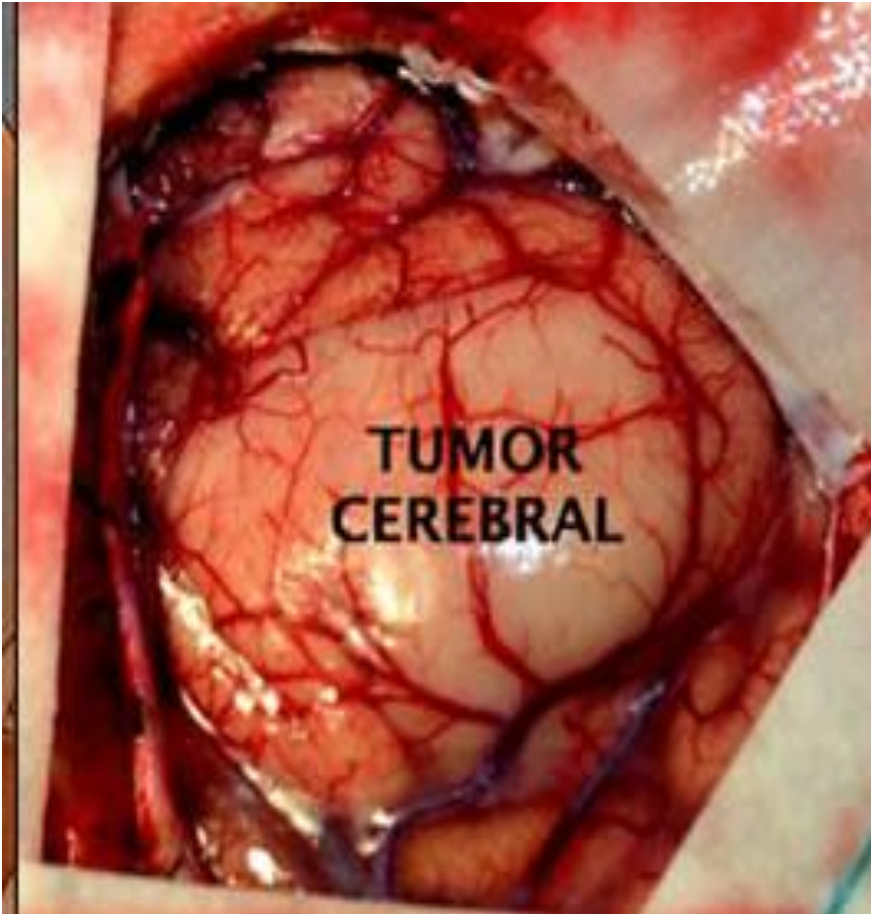
**Το μικροπεριβάλλον μπορεί να υποβοηθή την εξέλιξη του όγκου**

# Όγκοι ΚΝΣ



- Οι περισσότεροι πρωτοπαθείς όγκοι του εγκεφάλου είτε καλοήθεις είτε κακοήθεις προέρχονται από την **γλοία**

# Που αναπτύσσονται τα γλοιώματα ??



- Το 70% στους ενήλικες εντοπίζεται στα εγκεφαλικά ημισφαίρια πάνω από το σκηνίδιο
- Όμως και σε άλλες θέσεις ίσως λόγω της ικανότητας μετανάστευσης των κυτταρων των γλοιωμάτων.
- 
- η ότι αναπτύσσονται από προγονικά η βλαστικά κύτταρα τα οποία διασπείρονται στον εγκέφαλο during the process of gliomagenesis

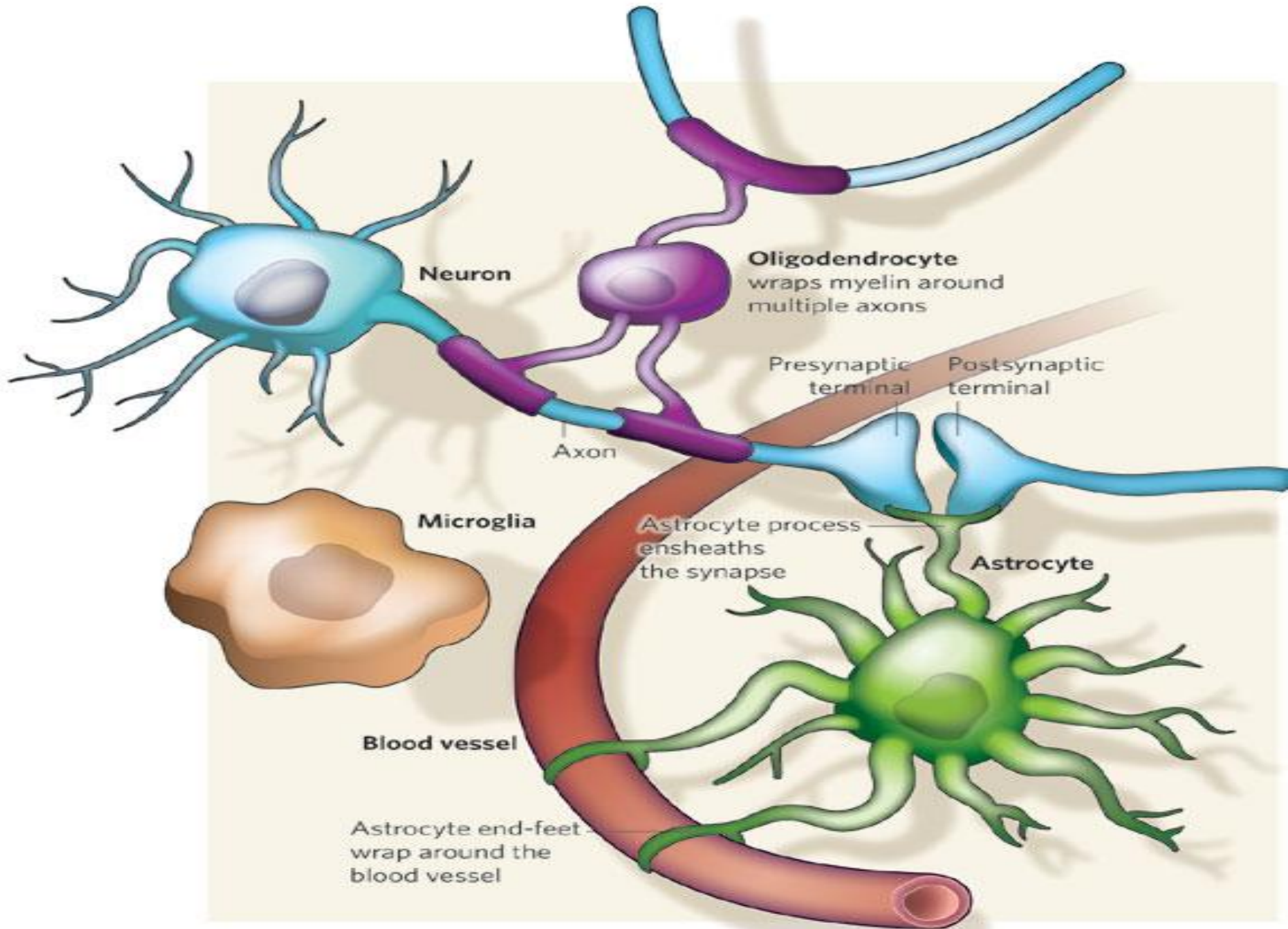




Το 70% των Όγκων του ΚΝΣ στην παιδική ηλικία εντοπίζονται στον οπίσθιο βόθρο

# Ιστορικά τα γλοιώματα ταξινομούνται με βάση τα ιστομορφολογικά χαρακτηριστικά

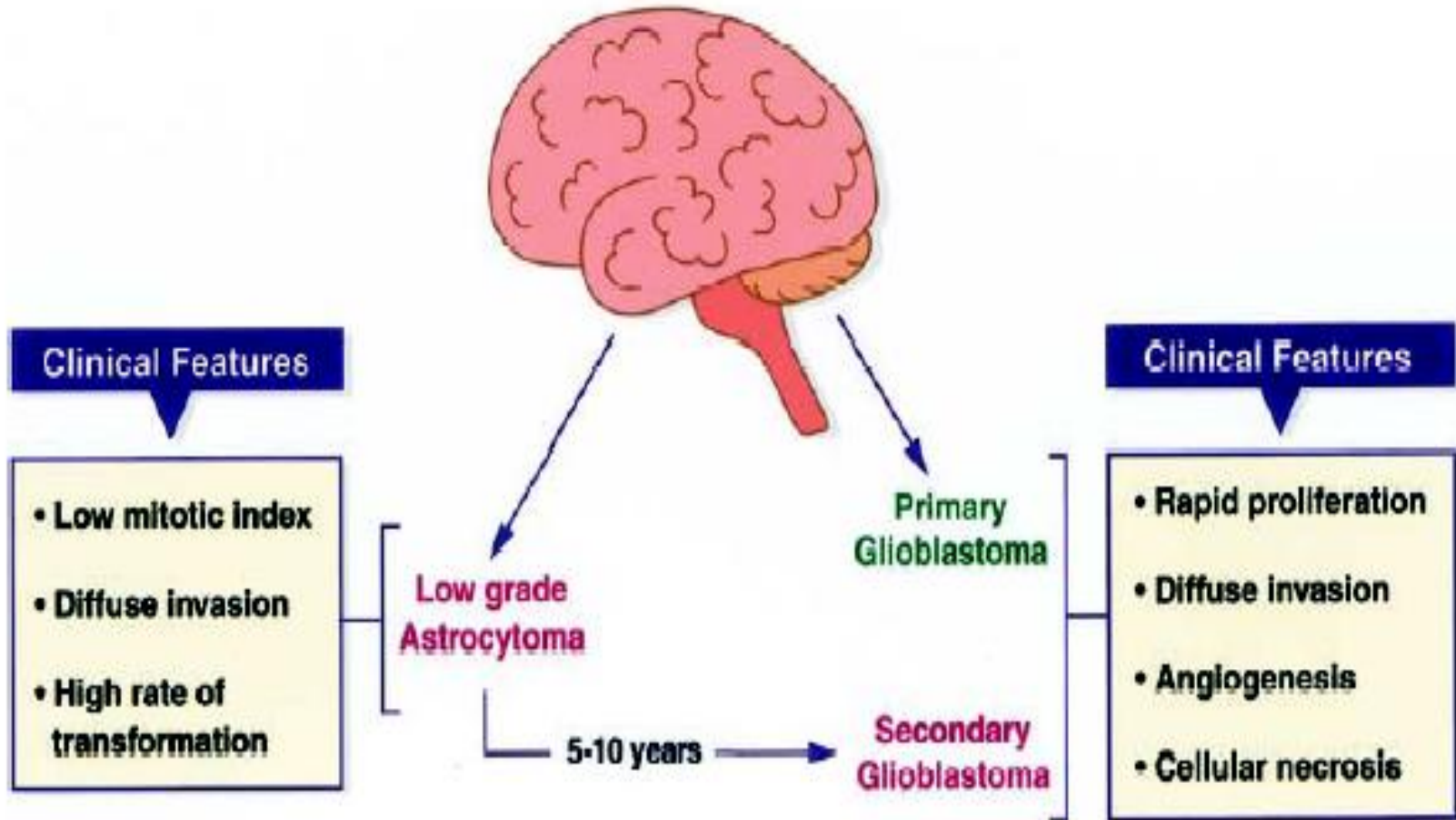
- .Ορισμένα γλοιώματα που λέγονται αστροκυττώματα ομοιάζουν με τα φυσιολογικά η αντιδραστικά αστροκύτταρα και εκφραζουν δείκτες αστροκυττάρων όπως **GFAP, YKL-40 and ApoE**.
- Άλλα γλοιώματα λέγονται ολιγοδεντρογλοιώματα ομοιάζουν με ολιγοδεντροκύτταρα και εκφράζουν δείκτες ολιγοδενδροκυττάρων όπως, **Olig2, NG2 and PDGFRα**.



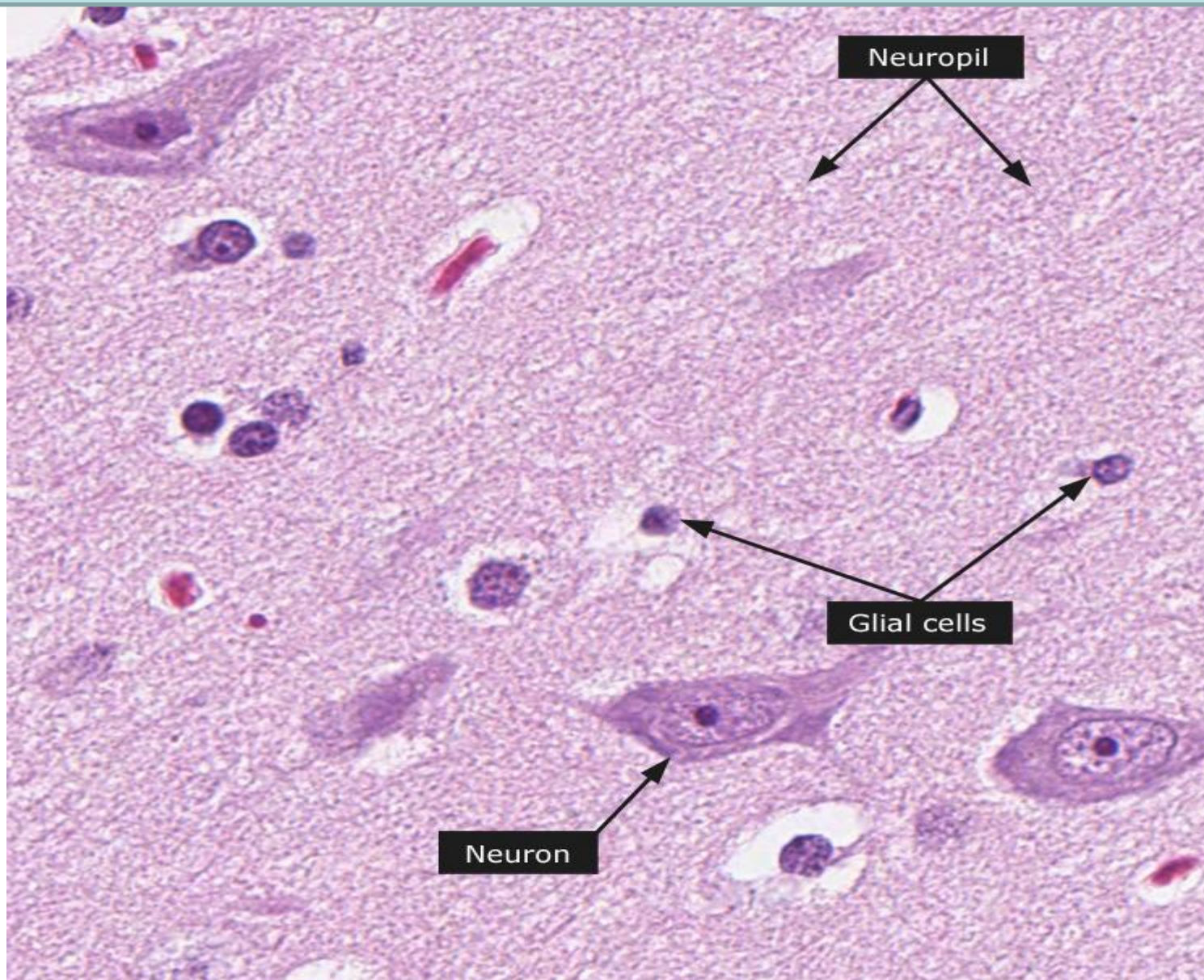
# ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΑΡΑ

- 1. Πιλοκυτταρικό αστροκύττωμα.(WHO GRADE I) =παιδια-  
νέοι κύρια περιοχή παρεγκεφαλίδα ,συχνά κυστικό
- 2.Υποεπενδυματικό γιγαντοκυτταρικό αστροκύττωμα (WHO  
GRADE I)
- 3.Πλειόμορφο Ξανθοαστροκύττωμα (WHO GRADE II)
- 4.Διάχυτο Αστροκύττωμα( WHO GRADE II)
- 5.Αναπλαστικό Αστροκύττωμα (WHO GRADE III )
- 6.Γλοιοβλάστωμα (WHO GRADE IV)
- 7.Γλοιομάτωση

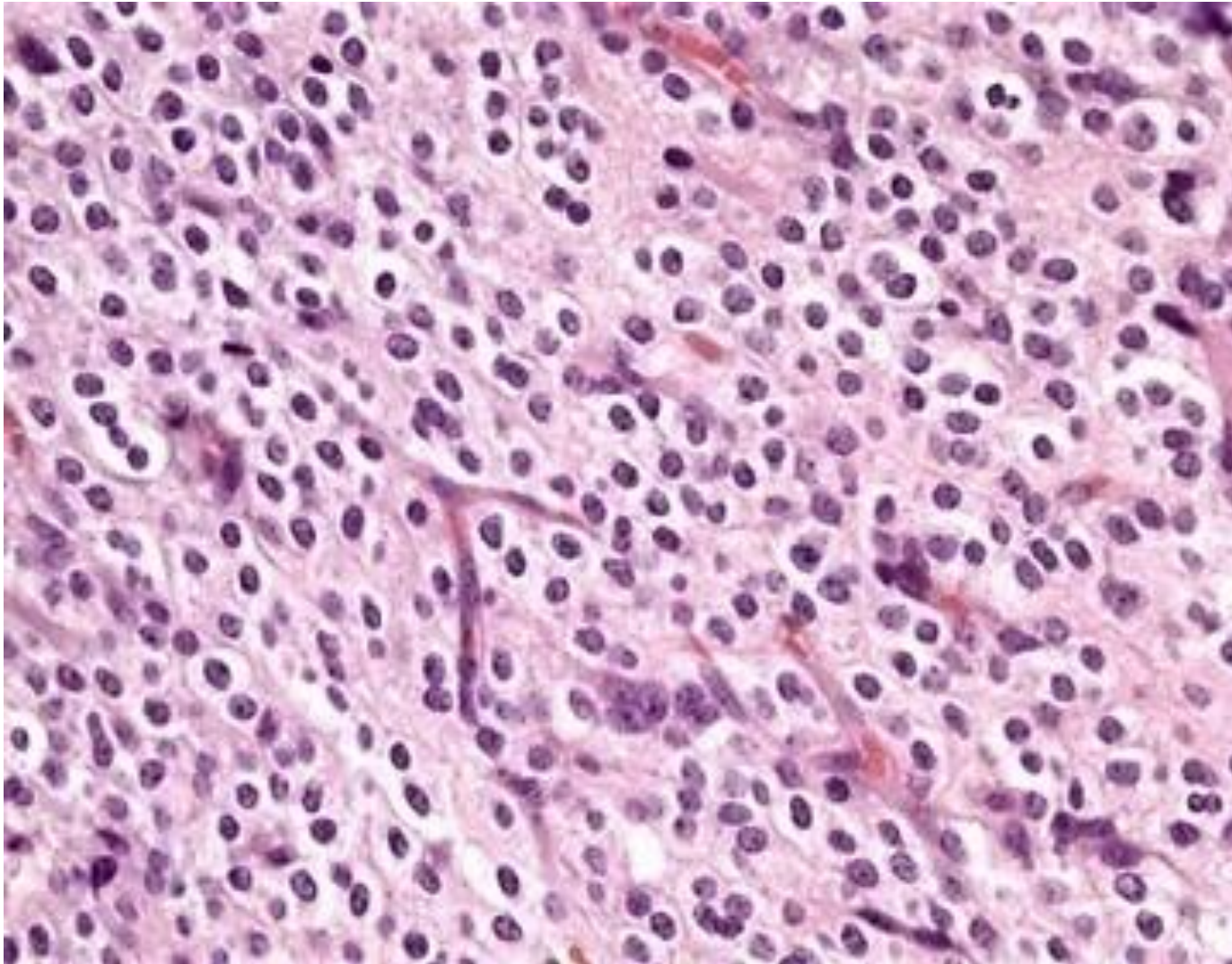
# Κλινική πορεία αστροκυτωμάτων - tumor progression



# Φυσιολογικός εγκέφαλος



# Ολιγοδενδρογλοίωμα



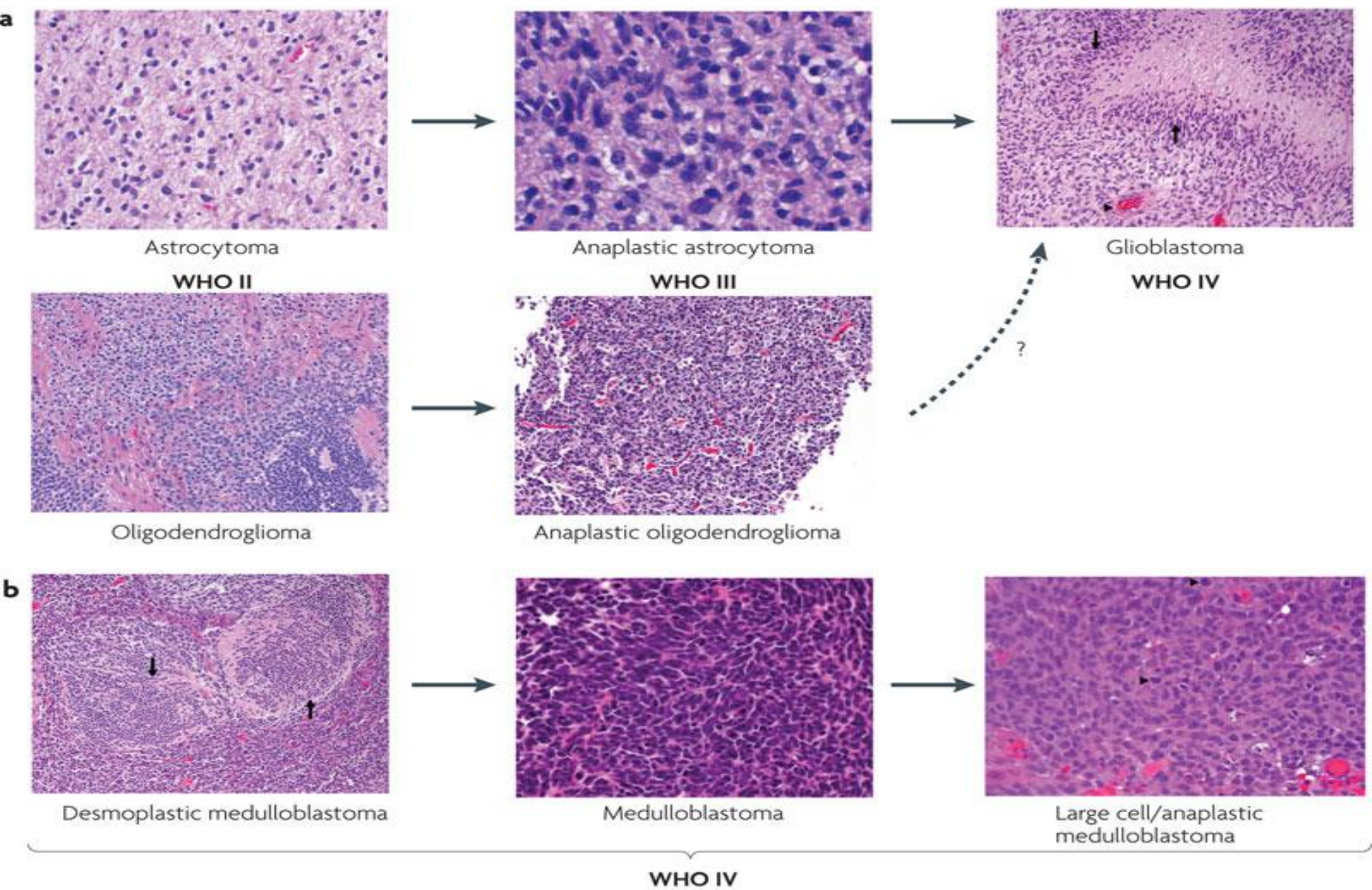
Τα γλοιώματα επίσης ταξινομούνται με βάση το tumor grade (Βαθμός κακοηθείας του όγκου )

- Με τα λιγότερο επιθετικά αστροκυττώματα και ολιγοδενδρογλοιώματα να ταξινομούνται κατά WHO ως grade II,
- τα πιο επιθετικά ως WHO grade III
- και τα ακόμα πιο επιθετικά ως (WHO grade IV) η Γλοιοβλαστώματα .

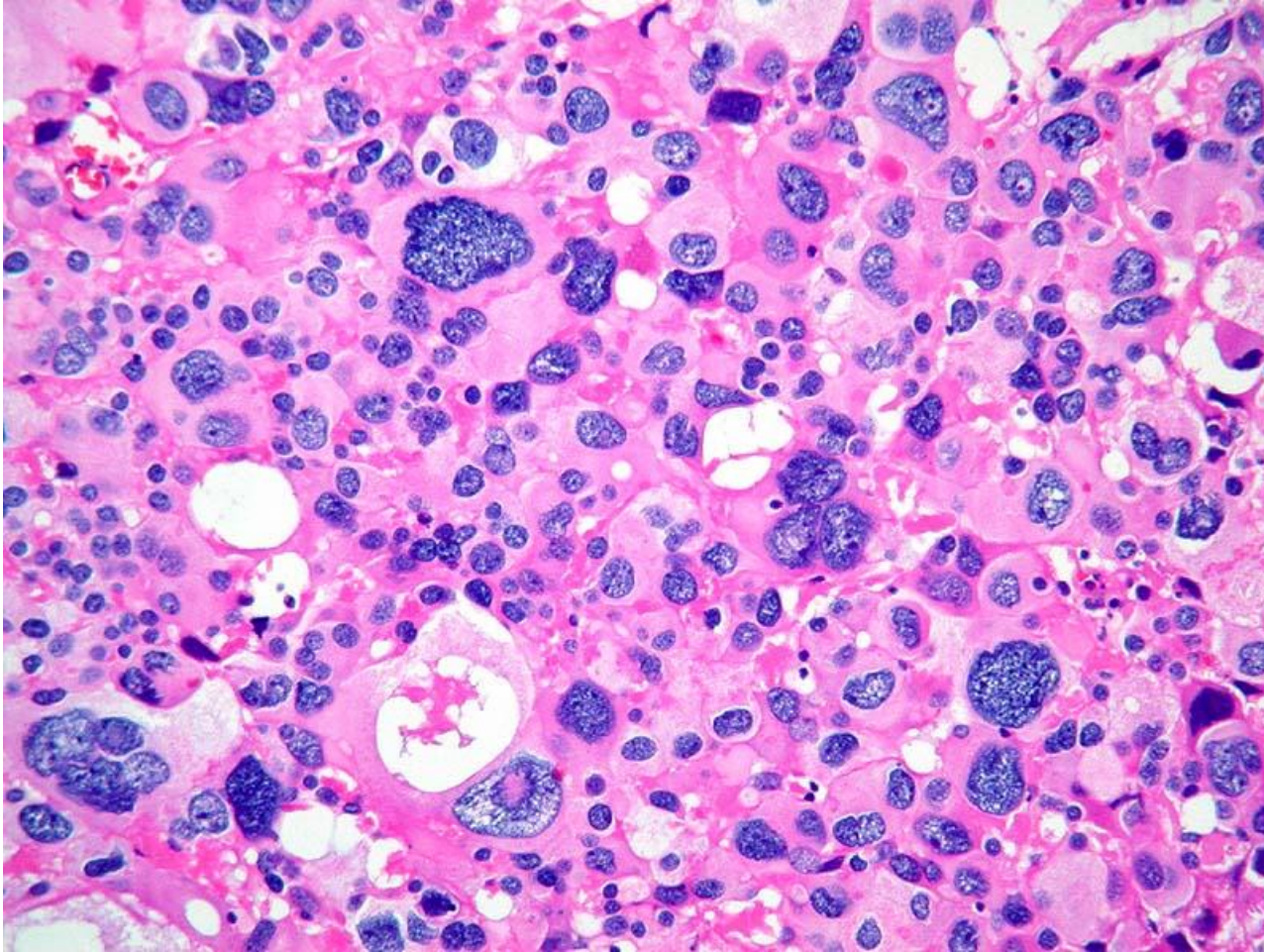


# ΤΙ ΟΝΟΜΑΖΟΥΜΕ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟ GRADING?

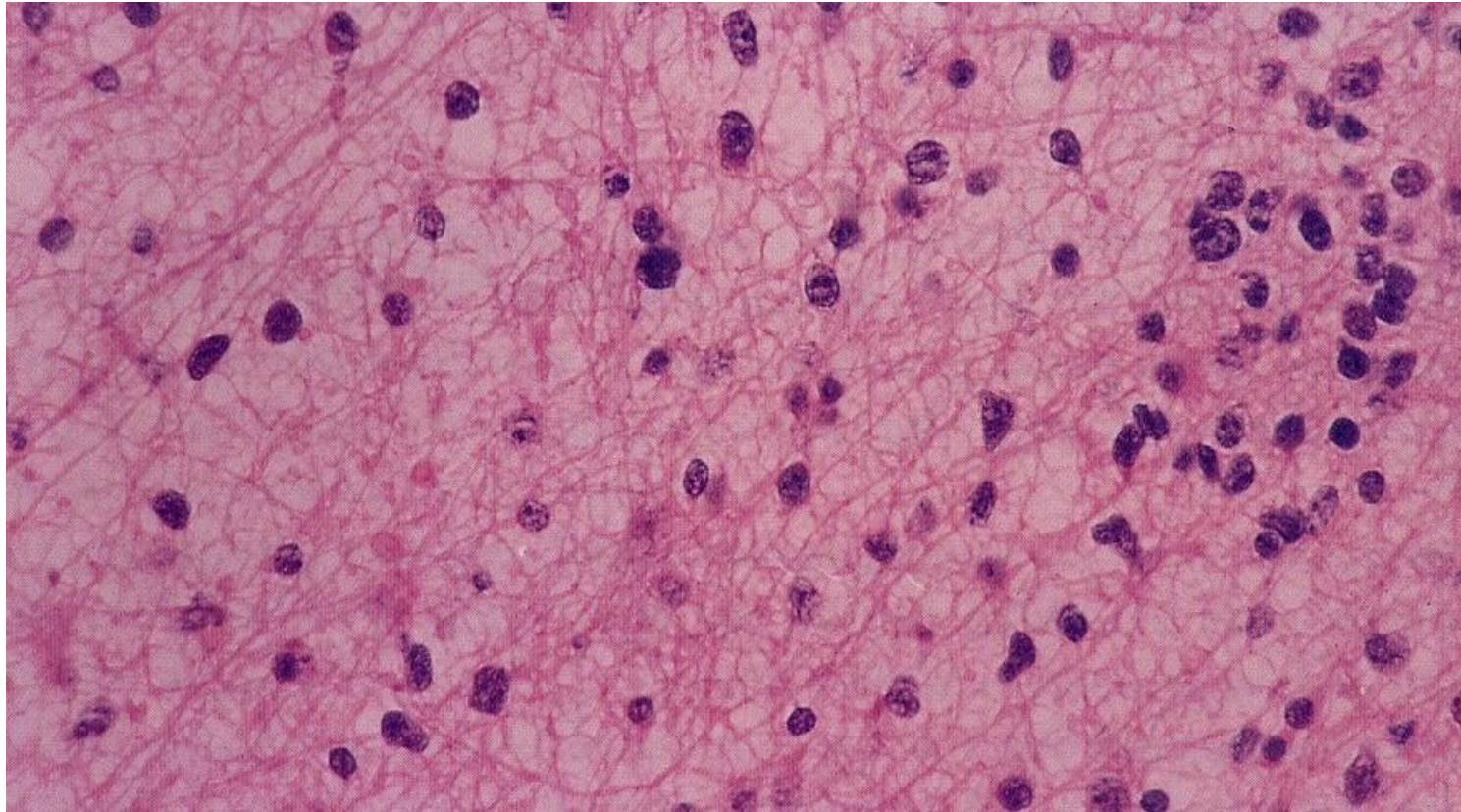
- Το ιστολογικό GRADING είναι ένα μέσον για να μπορέσουμε να προβλέψουμε την βιολογική συμπεριφορά ενός όγκου.
- Στην κλινική πράξη το grade ενός όγκου είναι παράγον κλειδί που επηρεάζει την επιλογή θεραπείας και ιδιαίτερα καθορίζει την χρήση ακτινοβολίας και συγκεκριμένων χημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων



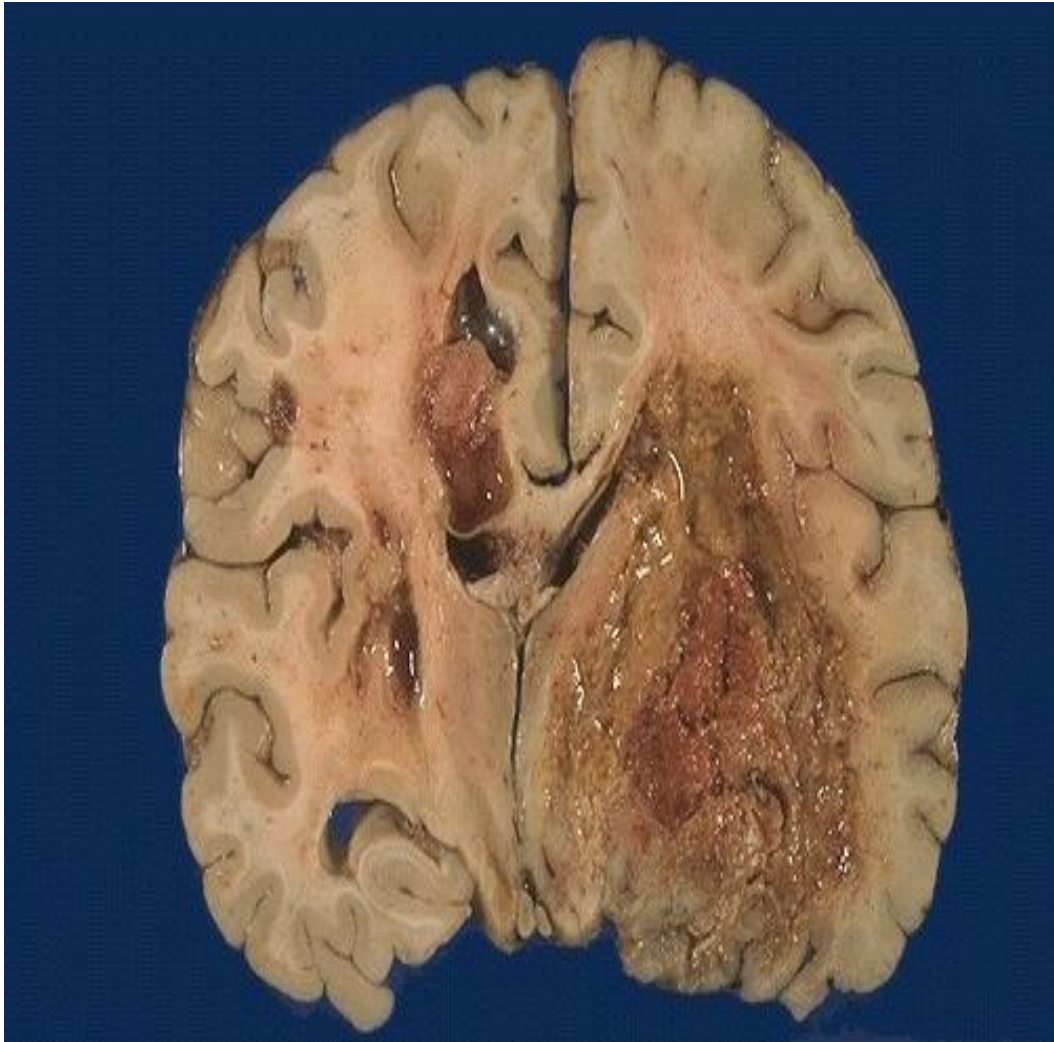
# High grade ογκος



# Low grade ογκος

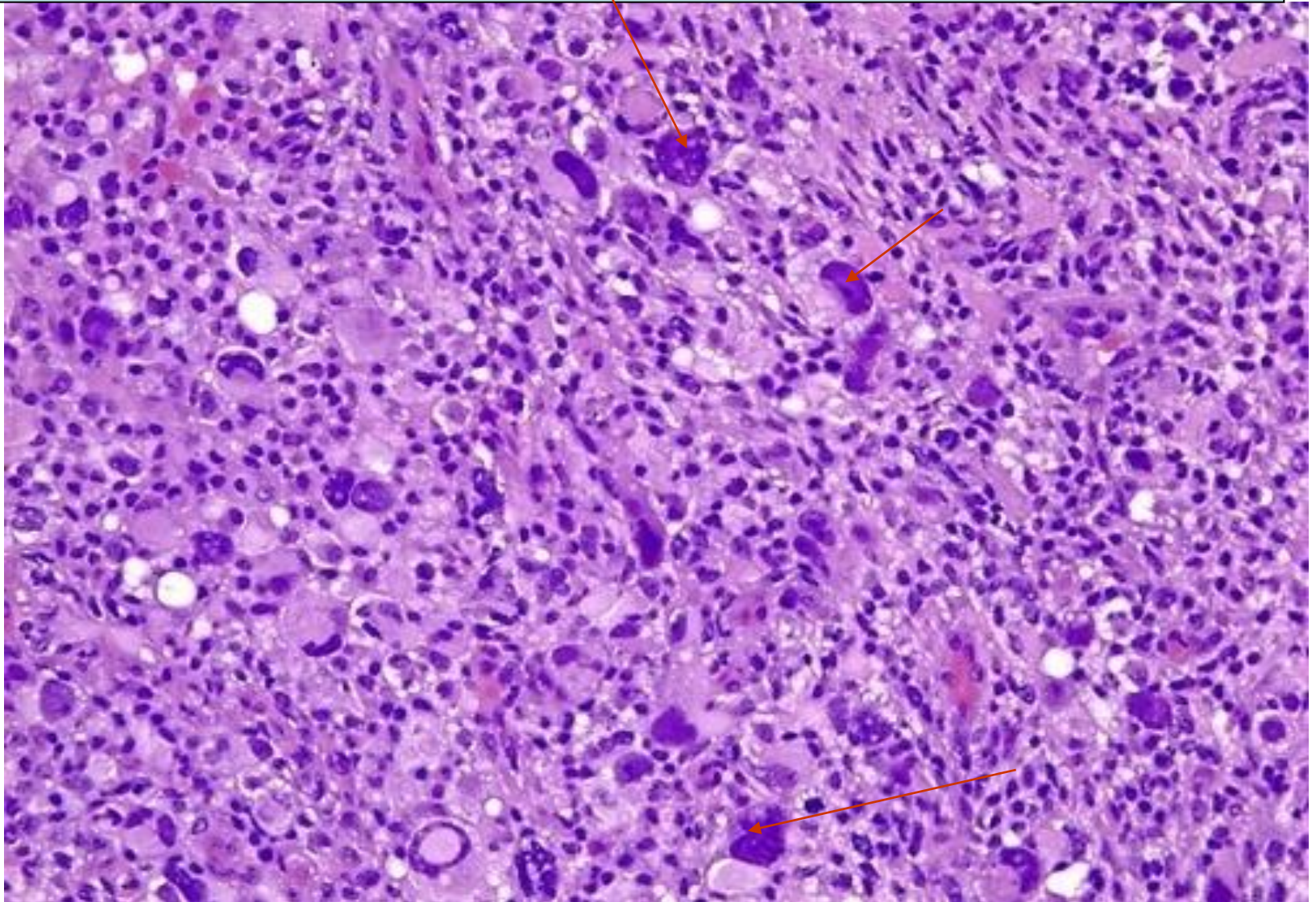


# ΓΛΟΙΟΒΛΑΣΤΩΜΑΤΑ

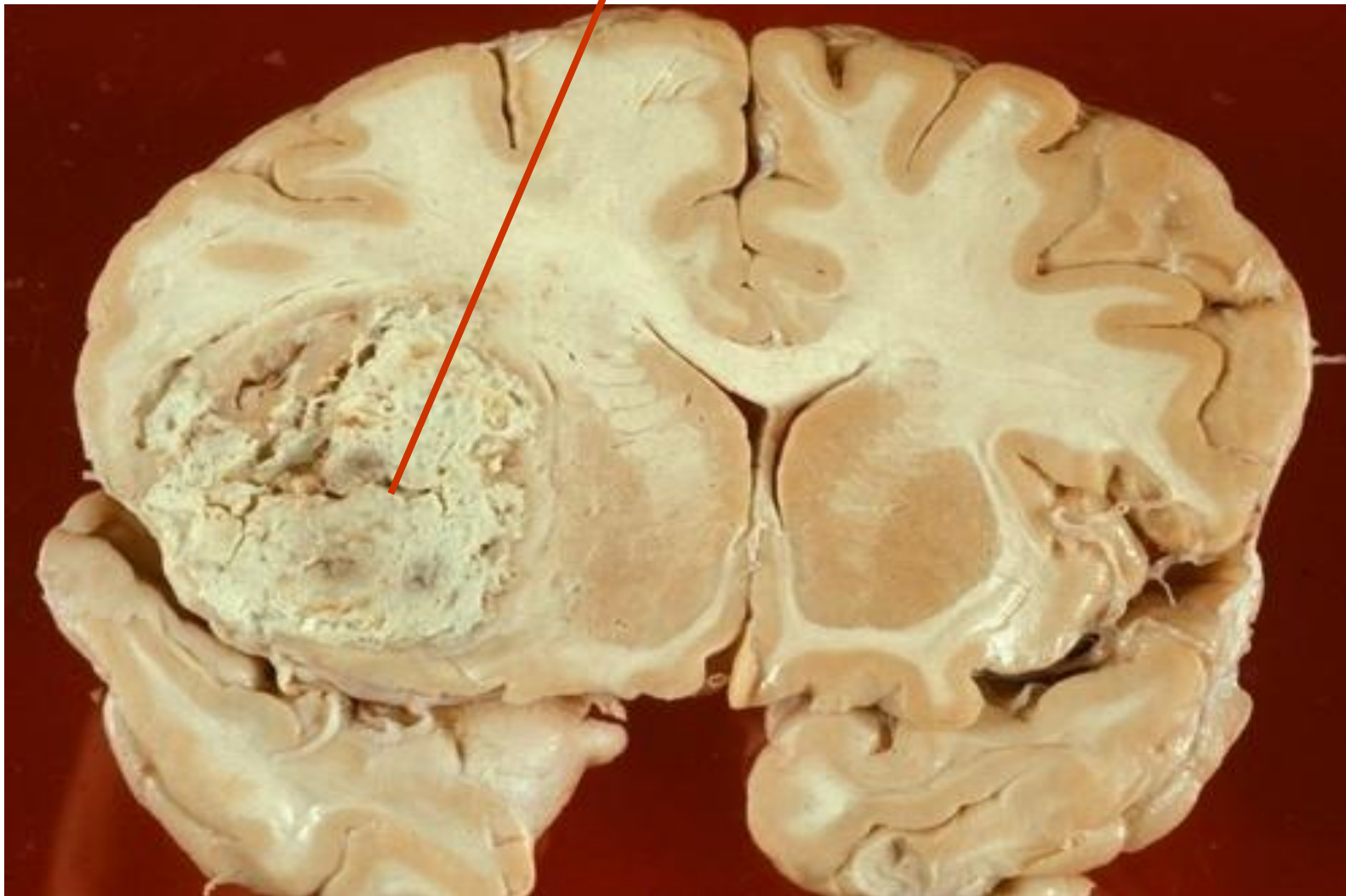


- Τα γλοιοβλαστώματα μπορεί να συμβούν με δυο τρόπους:
- 1.Ως ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΓΛΟΙΟΒΛΑΣΤΩΜΑ τυπικά σε ηλικιωμένα άτομα
- 2.Ως ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ ΓΛΟΙΟΒΛΑΣΤΩΜΑ σε ασθενείς μικρότερης ηλικίας που είχαν ήδη χαμηλού βαθμού κακοηθείας αστροκύττωμα

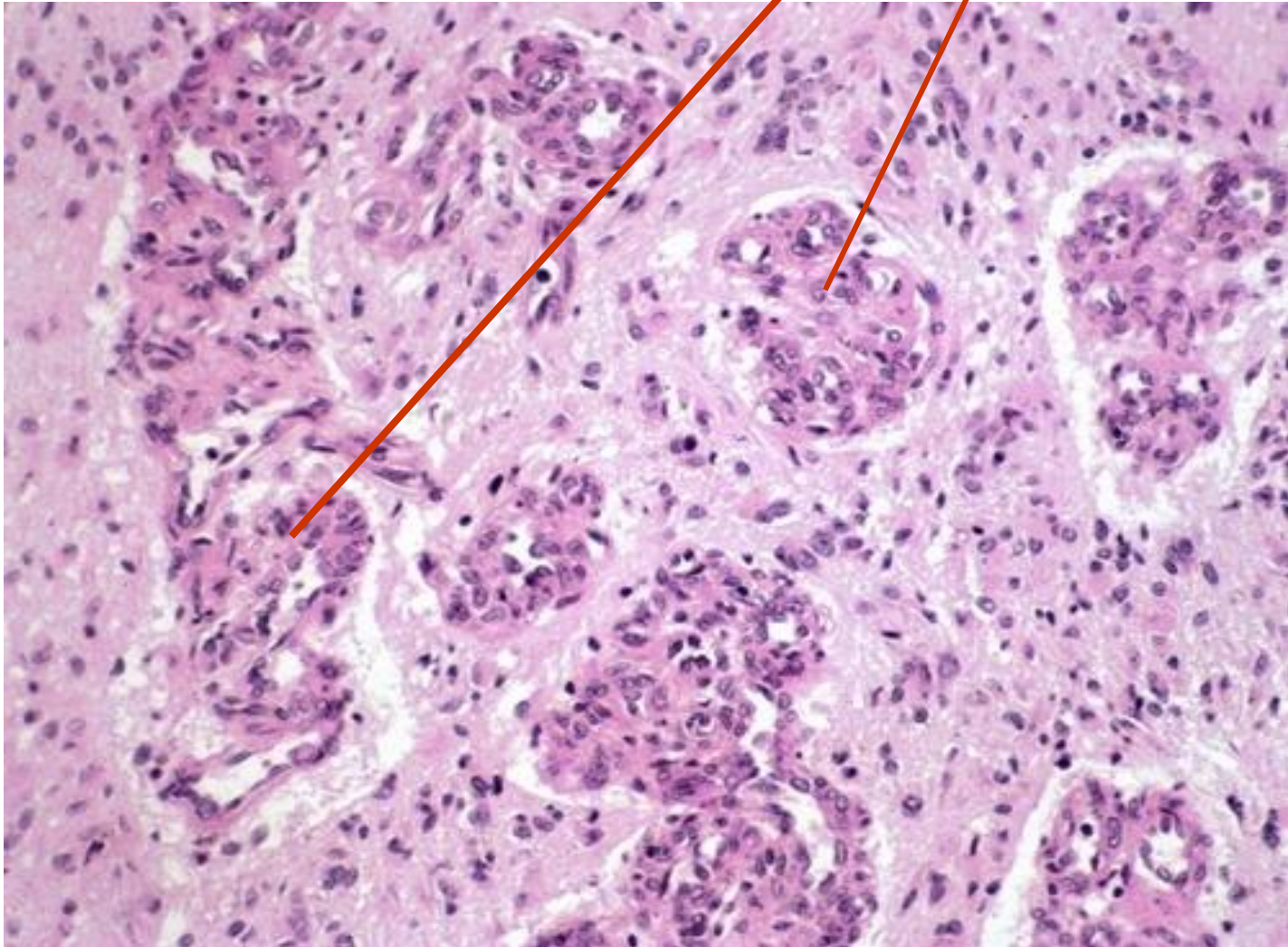
# ΠΛΕΙΟΜΟΡΦΟ ΓΛΟΙΟΒΛΑΣΤΟΜΑ ΜΕ ΕΝΤΟΝΗ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΤΥΠΙΑ



**ΠΛΕΙΟΜΟΡΦΟ ΓΛΟΙΟΒΛΑΣΤΩΜΑ  
ΜΕ ΕΜΦΑΝΗ ΝΕΚΡΩΣΗ**

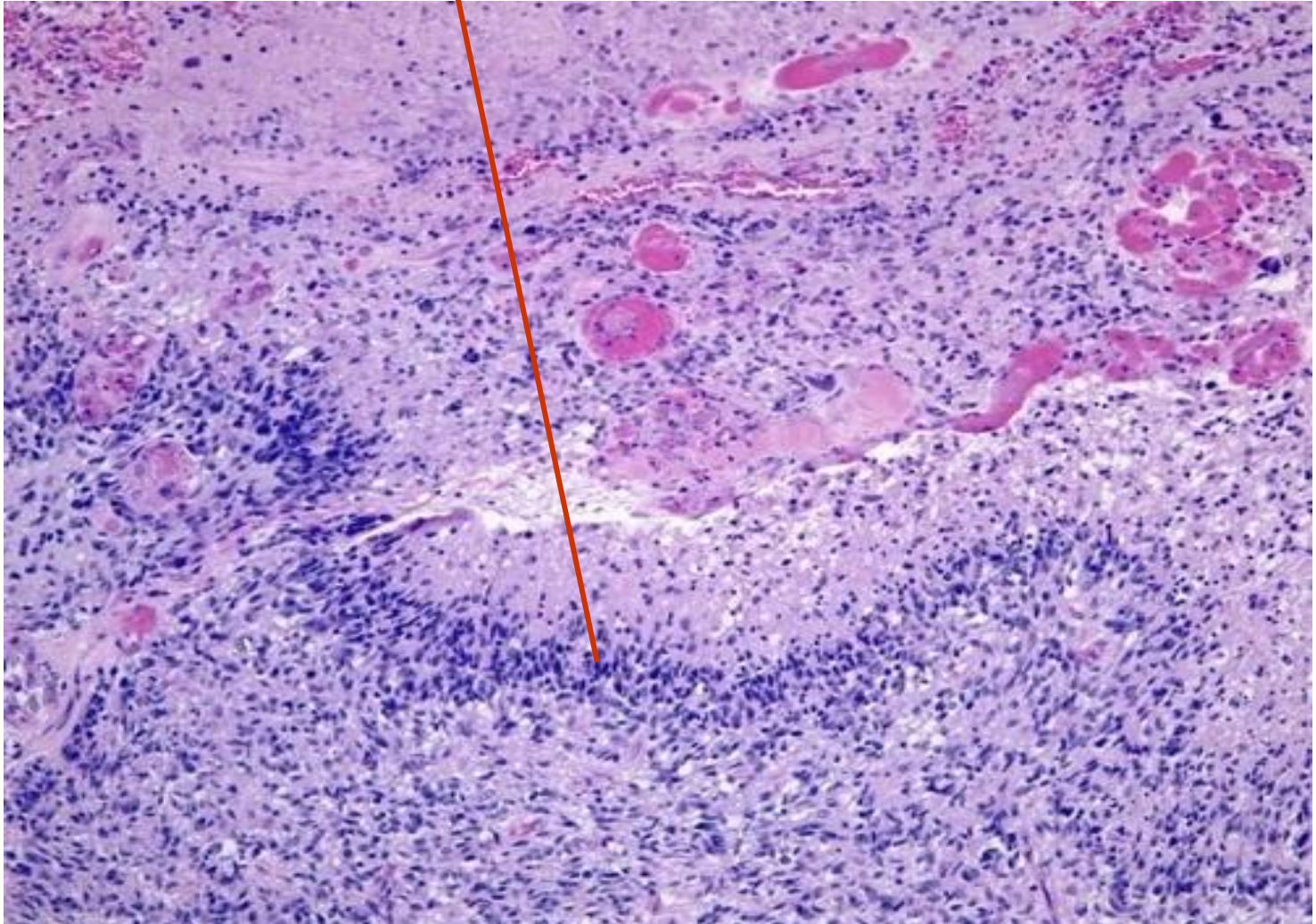


# ΤΥΠΙΚΗ ΕΝΤΟΝΗ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΑΓΓΕΙΩΝ ΣΤΟ ΠΛΕΙΟΜΟΡΦΟ ΓΛΟΙΟΒΛΑΣΤΩΜΑ





**ΠΛΕΙΟΜΟΡΦΟ ΓΛΟΙΟΒΛΑΣΤΟΜΑ  
ΜΕ ΠΑΣΣΑΛΟΕΙΔΗ ΔΙΑΤΑΞΗ ΠΥΡΗΝΩΝ  
ΓΥΡΩ ΑΠΟ ΕΣΤΙΕΣ ΝΕΚΡΩΣΗΣ**



Μεταξύ όμοιων ιστολογικά όγκων υπάρχουν πολλές διαφορές σε μοριακό επίπεδο που σχετίζονται με την πρόγνωση και την θεραπεία

- Μέχρι σήμερα η ιστολογική ταξινόμηση είναι gold standard για την διάγνωση και το grading των γλοιωμάτων
- 
- Όμως τα μορφολογικά κριτήρια δεν επαρκούν για να προσδιορίσουν την κλινική έκβαση της νόσου

# Ο6-μεθυλογουανινο-DNA μεθυλοτρανσφεράση)

- Η υπερμεθυλίωση του ενζύμου επιδιόρθωσης MGMT (Ο6-μεθυλογουανινο-DNA μεθυλοτρανσφεράση) η οποία αναστέλει τη λειτουργία του ενζύμου αυτού καθιστά τα κύτταρα του γλοιοβλαστώματος ή του αναπλαστικού ολιγοδενδρογλοιώματος εξαιρετικά ευαίσθητα στη θεραπεία με τον αλκυλιωτικό παράγοντα τεμοζολομίδη

# 1. Biomarkers most relevant to the molecular diagnostics of gliomas

**MGMT** (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) gene υπερμεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου στο 10q26

## Κλινική Σημασία

Οι όγκοι που εμφανίζουν υπερμεθυλίωση της MGMT είναι **πιο ευαίσθητοι** στην χημειοθεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες (τεμοζολομίδη)

Σχετίζεται με μεγαλύτερο χρονικό διάστημα επιβίωσης σε ασθενείς που ακτινοβολούνται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή που παίρνουν συμπληρωματική **χημειοθεραπεία με temozolomide.**

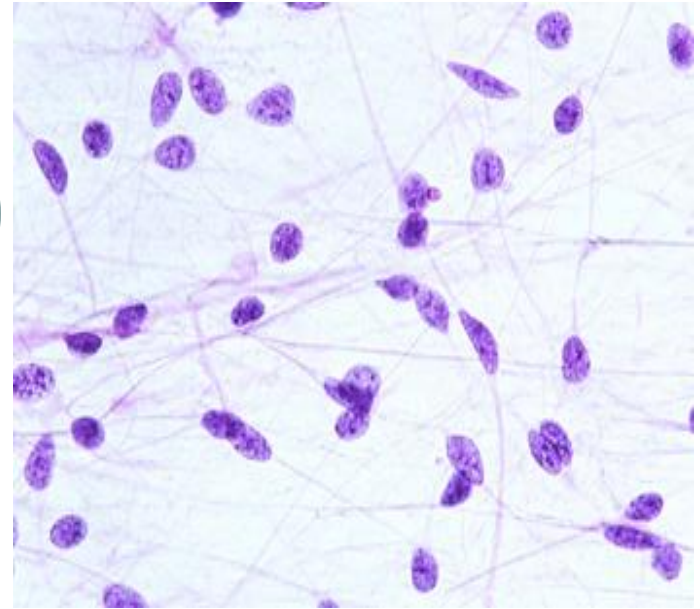
## 2. Biomarkers most relevant to the molecular diagnostics of gliomas

Στα πρωτοπαθη γλοιοβλαστώματα πιο συχνά παρατηρείται σε σχέση με τα δευτεροπαθή :

1. Απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH) 10p (47% vs. 8%),
2. Ενίσχυση και μεταλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί τον epidermal growth factor (EGFR) (36% vs. 8%)
3. Μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο PTEN Phosphatase and tensin homolog (25% vs. 4%)
4. Αδρανοποίηση των γονιδίων p53 και το RB

### 3. Biomarkers most relevant to the molecular diagnostics of gliomas

Ο Διπλασιασμός του πρωτοογκογονιδίου BRAF (B-τύπου Raf κινάση) στο χρωμόσωμα 7q34 προκαλεί συγχωνευση των γονιδίων ΚΙΑΑ1549-BRAF,



Είναι διαγνωστικός δείκτης για τα πιλοκυτταρικά αστροκυττώματα το συναντάς στο 60-80% και βοηθά να τα ξεχωρίσεις από τα διάχυτα αστροκυττώματα

Άγνωστη η προγνωστική του σημασία για αυτούς τους όγκους

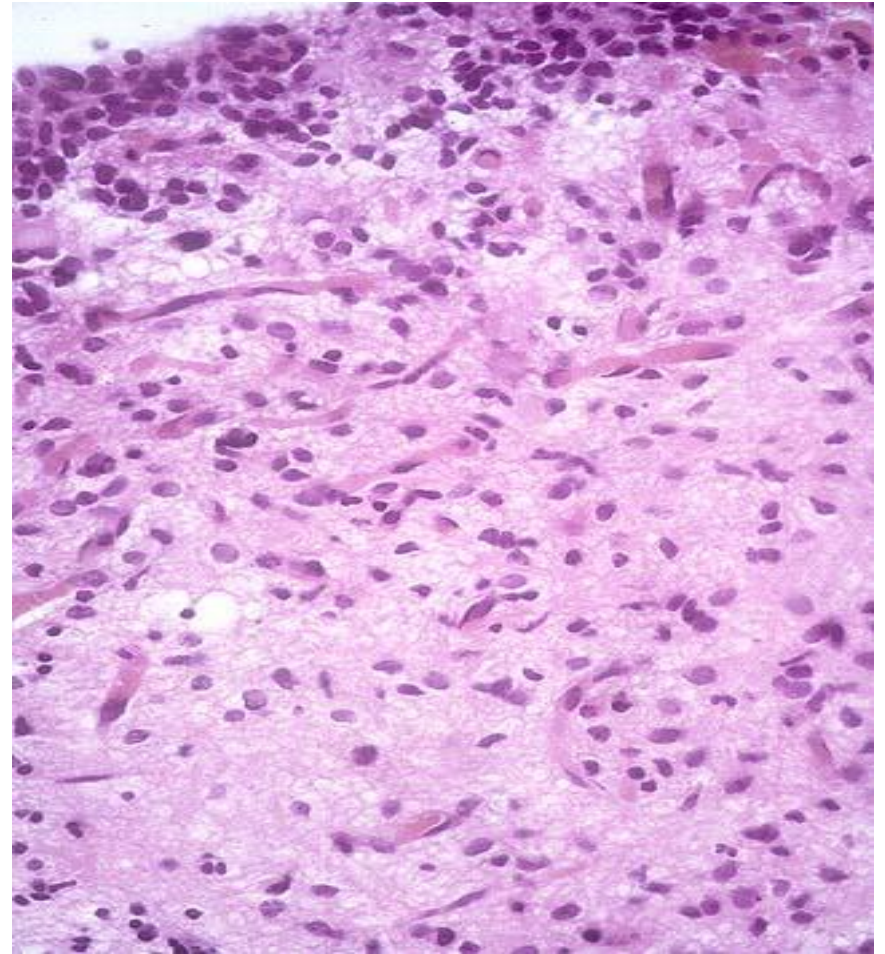
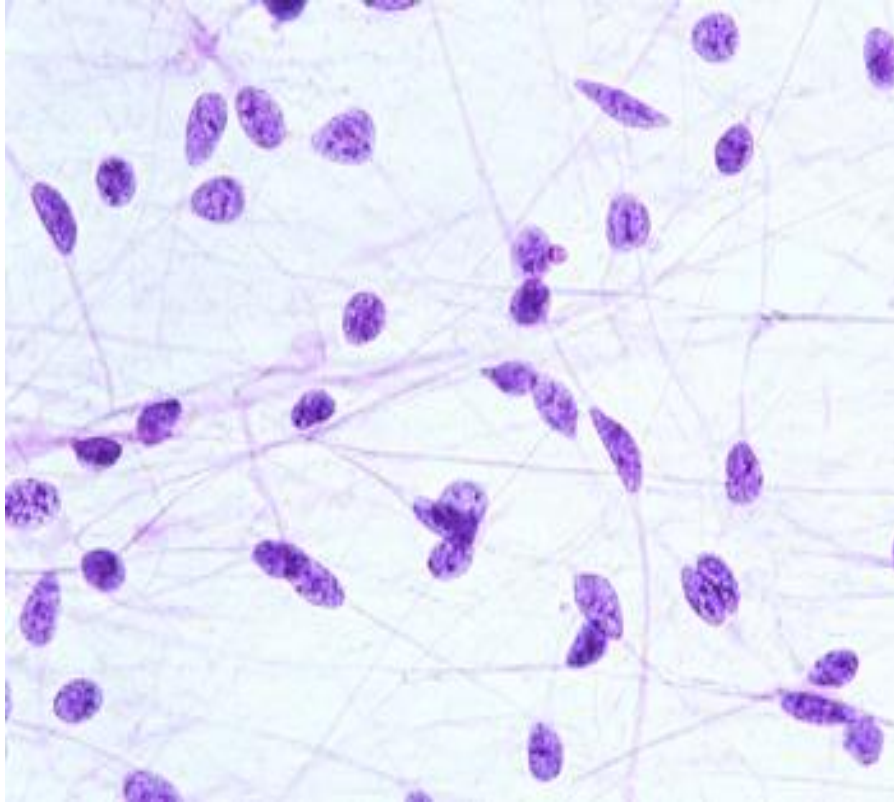
## Πιλοκυτταρικό αστροκύττωμα.(WHO GRADE I)



ΚΥΣΤΙΚΟ ΠΙΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ  
ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑ

- Τυπικά παιδια-νέοι κύρια περιοχή παρεγκεφαλίδα , συχνά κυστικό σχετικά καλή πρόγνωση
- Μεταλλάξεις και **duplication/fusion του γονιδίου BRAF** είναι διαγνωστικός δείκτης για τη δ.δ από τα διάχυτα αστροκυττώματα
- Η προγνωστική σημασία δεν είναι γνωστή ακόμα

**ΠΙΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑ ΑΠΟΤΕΛΟΥΜΕΝΟ  
ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΑ ΠΟΥ  
ΕΧΟΥΝ ΛΕΠΤΕΣ ΑΠΟΦΥΑΔΕΣ (HAIR LIKE)**

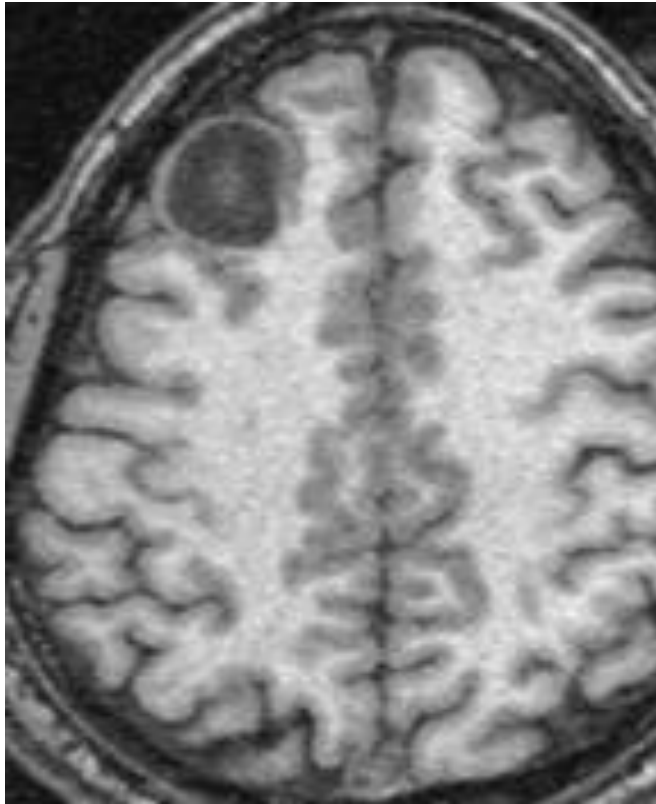




# ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΚΥΤΤΑΡΑ

- 1. Ολιγοδενδρογλοίωμα (WHO GRADE II)
- 2. Αναπλαστικό Ολιγοδενδρογλοίωμα  
(WHO GRADE III)
- 3. Ολιγοαστροκύττωμα (WHO GRADE II)
- 4. Αναπλαστικό Ολιγοαστροκύττωμα  
(WHO GRADE II)

# ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΚΥΤΤΑΡΑ

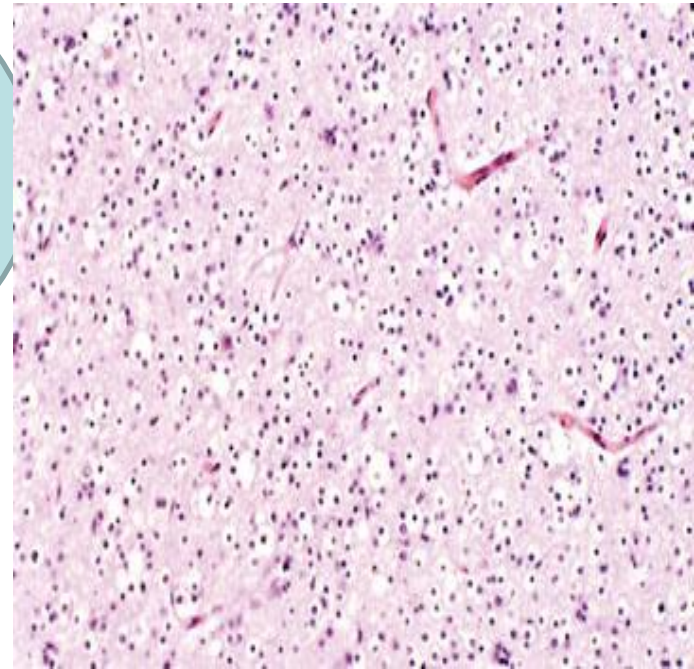


- Τα oligodendρογλοιώματα αποτελούν το 5%-15% των γλοιωμάτων.
- Είναι πιο συχνοί στην ηλικία 40-50
- Εντοπίζονται πιο συχνά στα εγκεφαλικά ημισφαίρια

## 4. Biomarkers most relevant to the molecular diagnostics of gliomas

Απώλεια 1p/19q (διπλή διαγραφή των χρωμοσωμιακών σκελών 1p και 19q) ανευρίσκεται σε πάνω από 80% των ολιγοδενδρογλοιομάτων (WHO grade II) και των αναπλαστικών 60% ολιγοδενδρογλοιομάτων WHO grade III),

Σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση σε ασθενείς με ολιγοδενδρογλοίομα που παίρνουν ακτινοβολία η/και χημειοθεραπεία

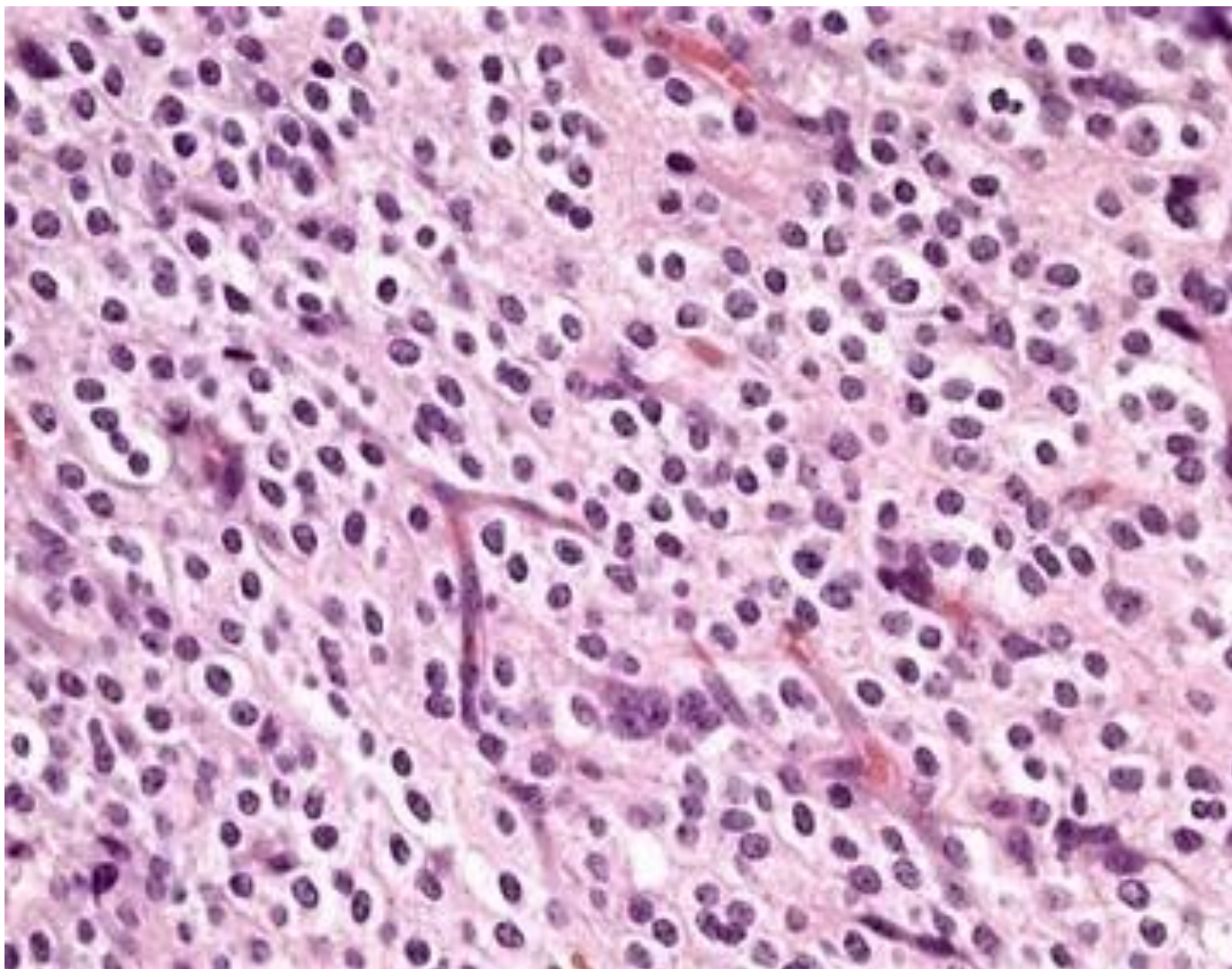


# Τα ολιγοδενδρογλοιώματα



- Τα ολιγοδενδρογλοιώματα και τα διάχυτα αστροκυτώματα μπορεί να προέρχονται από ένα κοινό πρόγονο κύτταρο γλοίας το οποίο φέρει μεταλλάξεις στη **IDH1/2**
- Η επιπρόσθετη απώλεια όμως του **1p/19q** σε κύτταρα με **IDH1/2** μεταλλάξεις είναι υπέρ της απόκτησης ενός φαινότυπου ολιγοδενδροκυττάρου

# ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΓΛΙΩΜΑ



## 5. Biomarkers most relevant to the molecular diagnostics of gliomas

### IDH1/IDH2 mutation



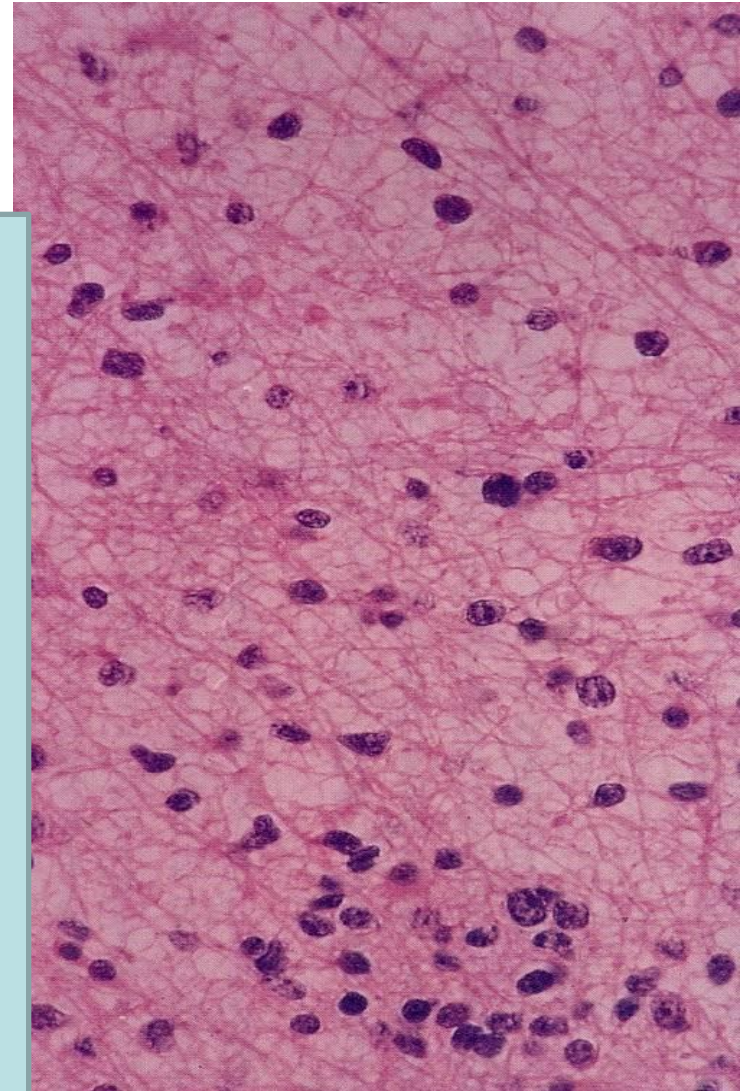
Η μετάλλαξη του γονιδίου IDH1/IDH2 που κωδικοποιεί την human cytosolic NADPH-dependent isocitrate dehydrogenase ένα ένζυμο που συμμετέχει στον κύκλο του κιτρικού οξέως ένζυμο επιδιόρθωσης του DNA που προστατεύει τα φυσιολογικά κύτταρα από καρκινογόνα αφαιρώντας αλκυλομάδες από το DNA είναι

**διαγνωστικός δείκτης για τα**

**1. διάχυτα γλοιώματα WHO grade II and III**

**2. καθώς και για τα δευτεροπαθή γλοιοβλαστώματα**

**και καλός προγνωστικός δείκτης για αυτούς τους όγκους=απάντηση στη χημειοθεραπεία**



# ΓΛΟΙΟΒΛΑΣΤΩΜΑΤΑ

- Οι γενετικές αλλαγές οι πιο τυπικές στα πρωτοπαθή γλοιοβλαστώματα είναι :
- Α . υπερέκφραση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)
- Β. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου PTEN
- Γ. η απώλεια του χρωμοσώματος 10
- Οι γενετικές αλλαγές οι πιο τυπικές στα δευτεροπαθή γλοιοβλαστώματα είναι :
- Α.Μεταλλάξεις στην ισοκιτρική δευδρογενάση 1 (IDH1)
- Β Μεταλλάξεις στο TP53
- Γ . Η Απώλεια του 19q

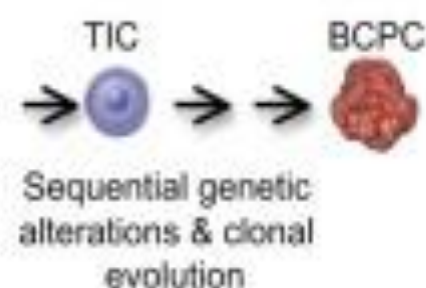
Μεταξύ αυτών οι μεταλλάξεις της IDH1 θεωρούνται ως ο πιο αξιόπιστος μοριακός δείκτης για τη ΔΔ μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς γλοιοβλαστώματος

# ΝΕΑ Μοριακή ταξινόμηση Γλοιωμάτων

- Τέσσερις τύποι
- 1. proneural
- 2. classical
- 3. mesenchymal,
- 4. και neural



Putative GBM cells of origin:



Primary GBM subtypes:

Classical

*EGFR* mutation/amplification/overexpression  
*PTEN* loss/mutation  
*CDKN2A* loss  
*NES* overexpression  
Notch & Shh pathways activation

Mesenchymal

*NF1* loss/mutation  
*TP53* loss/mutation  
*PTEN* loss/mutation  
*MET*, *CHI3L1*, *CD44*, *MERTK* overexpression  
TNF family & NF $\kappa$ B pathways activation

Neural

*EGFR* amplification/overexpression  
Gene signature of normal brain  
Neuron marker expression  
(*NEFL*, *GABRA1*, *SYT1*, *SLC12A5*)  
Remains to be better defined

Proneural

*PDGFRA* amplification  
*IDH1* mutation  
*PIK3A/PIK3R1* mutations  
*TP53*, *CDKN2A* & *PTEN* loss/mutation  
Proneural marker expression  
(*SOX*, *DCX*, *DLL3*, *ASCL1*, *TCF4*)  
Oligodendrocytic marker expression  
(*PDGFRA*, *OLIG2*, *TCF3* and *NKX2-2*)  
HIF, PI3 kinase & *PDGFRA* pathways activation

# Proneural gliomas

- Τα Proneural gliomas περιλαμβάνουν τα περισσότερα αστροκυτώματα και ολιγοδενδρογλοιώματα βαθμου κακοηθείας II/III καθώς και τα δευτεροπαθή πλειόμορφα γλοιοβλαστώματα
- Αυτοί οι όγκοι εμφανίζουν δυο γενετικά χαρακτηριστικά
- 1.Μεταλλάξεις : της IDH1/2
- 2.και υψηλο βαθμό ενίσχυσης του PDGFRα
- Επίσης έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο TP53

# proneural

- Τα proneural γλοιόματα που έχουν μεταλλάξεις IDH έχουν καλύτερη πρόγνωση .
- Το μοριακό τους προφίλ ομοιάζει με αυτό που εμφανίζουν τα προγονικά κύτταρα των ολιγοδενδροκυττάρων (OPC) κατά την ανάπτυξη τους εκφράζουν δηλαδή PDGFRα , NKX2, OLIG2 και πρωτεογλυκάνες NG2
- Άρα προέρχονται από τη σειρά των ολιγοδενδροκυττάρων παρά από πολυδύναμα νευρικά βλαστικά κύτταρα (pluripotent neural stem cells)

# Classical gliomas

- Εμφανίζουν διαφορετικές γενετικές αλλαγές σε σχέση με τα proneural όπως :
- Ενίσχυση του EGFR και απώλεια του χρωμοσώματος 10,
- Δεν εμφανίζουν μεταλλάξεις TP53 και IDH
- Έχουν γονίδια τα οποία απαντώνται κατά την πρώιμη διαφοροποίηση των neural stem cell στην περιοχή της υποκοιλιακής ζώνης (SVZ), όπως **NOTCH3** και **NESTIN**

# Neural gliomas

- Εκφράζουν γονίδια που εκφράζονται και στα ώριμα ολιγοδενδροκύτταρα και νευρώνες

# Mesenchymal gliomas

- Εμφανίζουν ανωμαλίες στο γονίδιο της νευρονομάτωσης 1 (NF1), εκφράζουν μεγάλο αριθμό δεικτών μεσεγχυματικών κυττάρων και περιέχουν μεγάλο ποσοστό μικρογλοίας.
- Επιπλέον δυο μεταγραφικοί παράγοντες ο C/EBP $\beta$  and STAT3, έχουν προταθεί ότι δρουν ως κυριοι ρυθμιστές στη δημιουργία αυτων των όγκων

•

# Θεωρίες περί της ανάπτυξης των γλοιωμάτων

- Τουλάχιστον δυο κύριοι κυτταρικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ανάπτυξη των γλοιωμάτων :

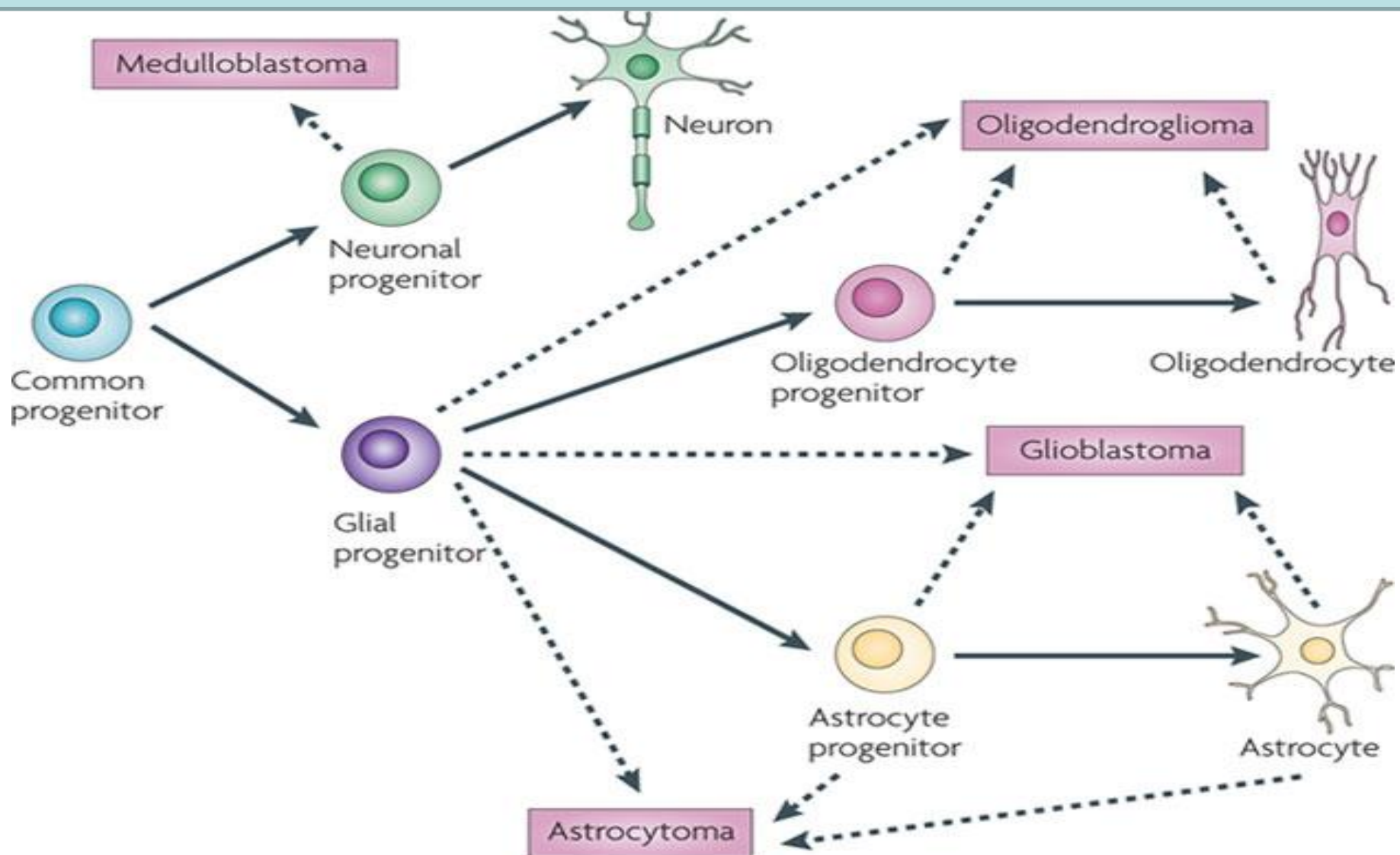
είτε η αποδιαφοροποίηση προγονικών γλοιακών κυττάρων η ώριμων κυτταρων της μακρογλοίας

είτε

- η κακοήθης εξαλλαγή του πληθυσμού των neural stem cell (NSC).



# Όγκοι ΚΝΣ



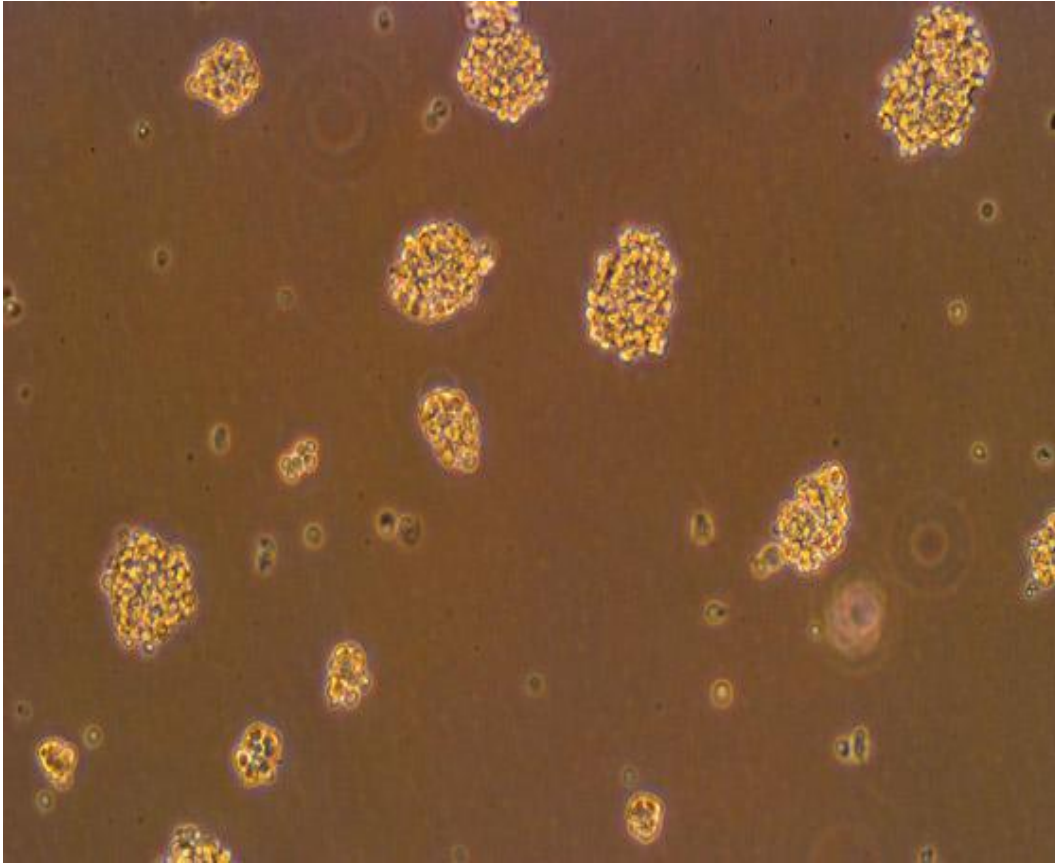
neural stem cells (NSCs).

Η διερεύνηση της παρουσίας κυτταρών στα  
γλοιοβλαστώματα που έχουν ιδιότητες **stem**  
**κυττάρων** ξεκίνησε από την μελέτη των  
neural stem cells (NSCs).

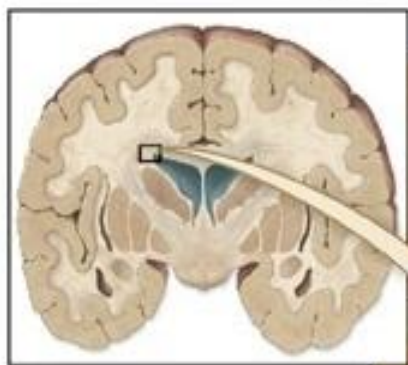
# «neural stem cells» διατηρούνται στον εγκέφαλο και μετά τη γέννηση

- «neural stem cells» διατηρούνται στον εγκέφαλο και μετά τη γέννηση σε λίγες συγκεκριμένες περιοχές όπου τα κύτταρα αυτά δημιουργούν νέους νευρώνες και γλοία

# ΝΕΥΡΟΣΦΑΙΡΕΣ



- Τα neural stem cells (NSCs) όταν καλλιεργούνται σε υλικά εμπλουτισμένα με αυξητικούς παράγοντες όπως **epidermal growth factor (EGF)** και **basic fibroblast growth factor**, αναπτύσσονται σε αιωρούμενες συναθροίσεις που λέγονται νευροσφαίρες, αυτοανανεώνονται και μπορούν να δώσουν γένεση σε όλους τους κυτταρικούς τύπους του εγκεφάλου



Oligodendrocyte

Myelinated axon

Myelin sheath (cut)

Microglia

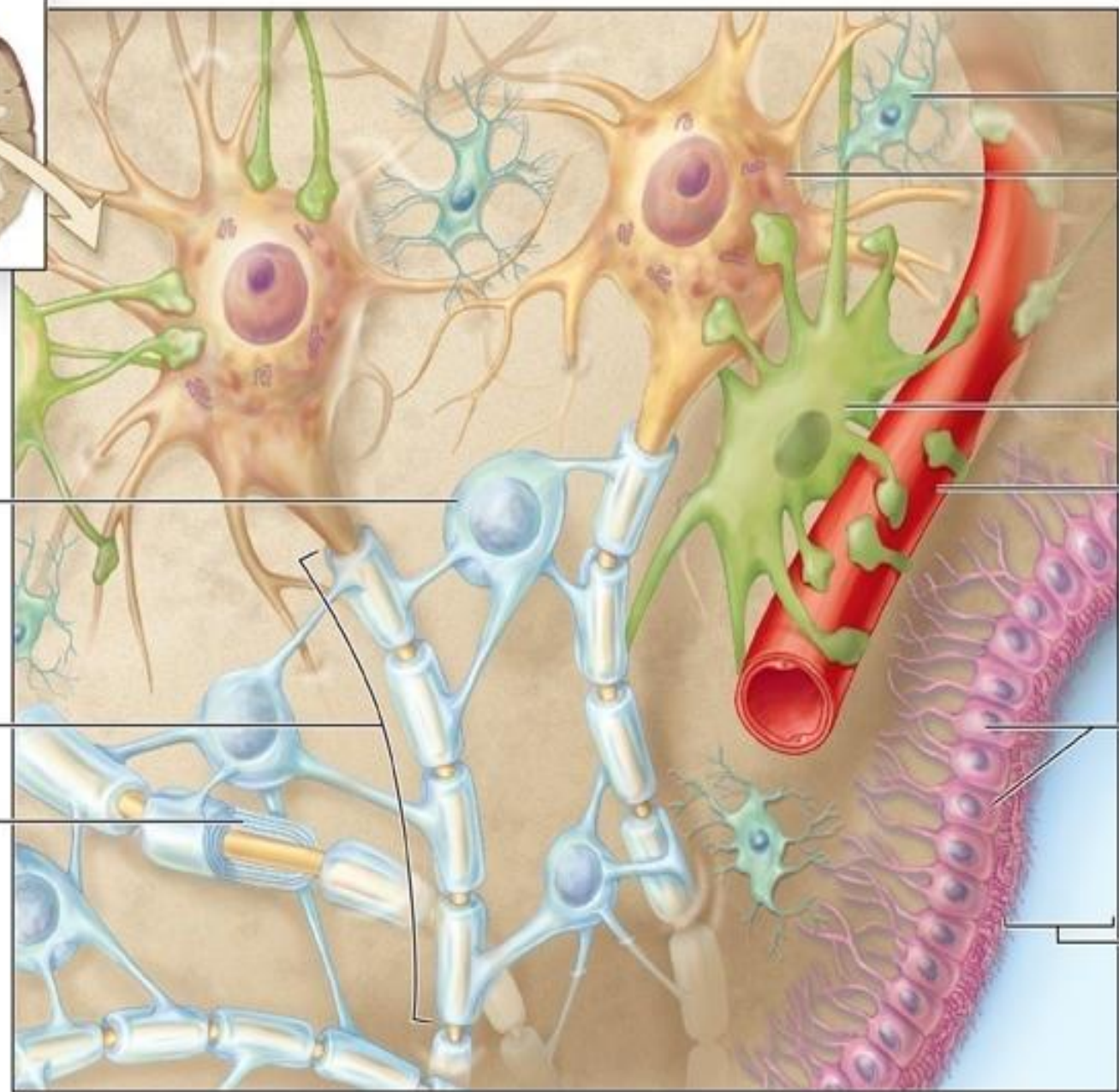
Neuron

Astrocyte

Capillary

Ependymal cells

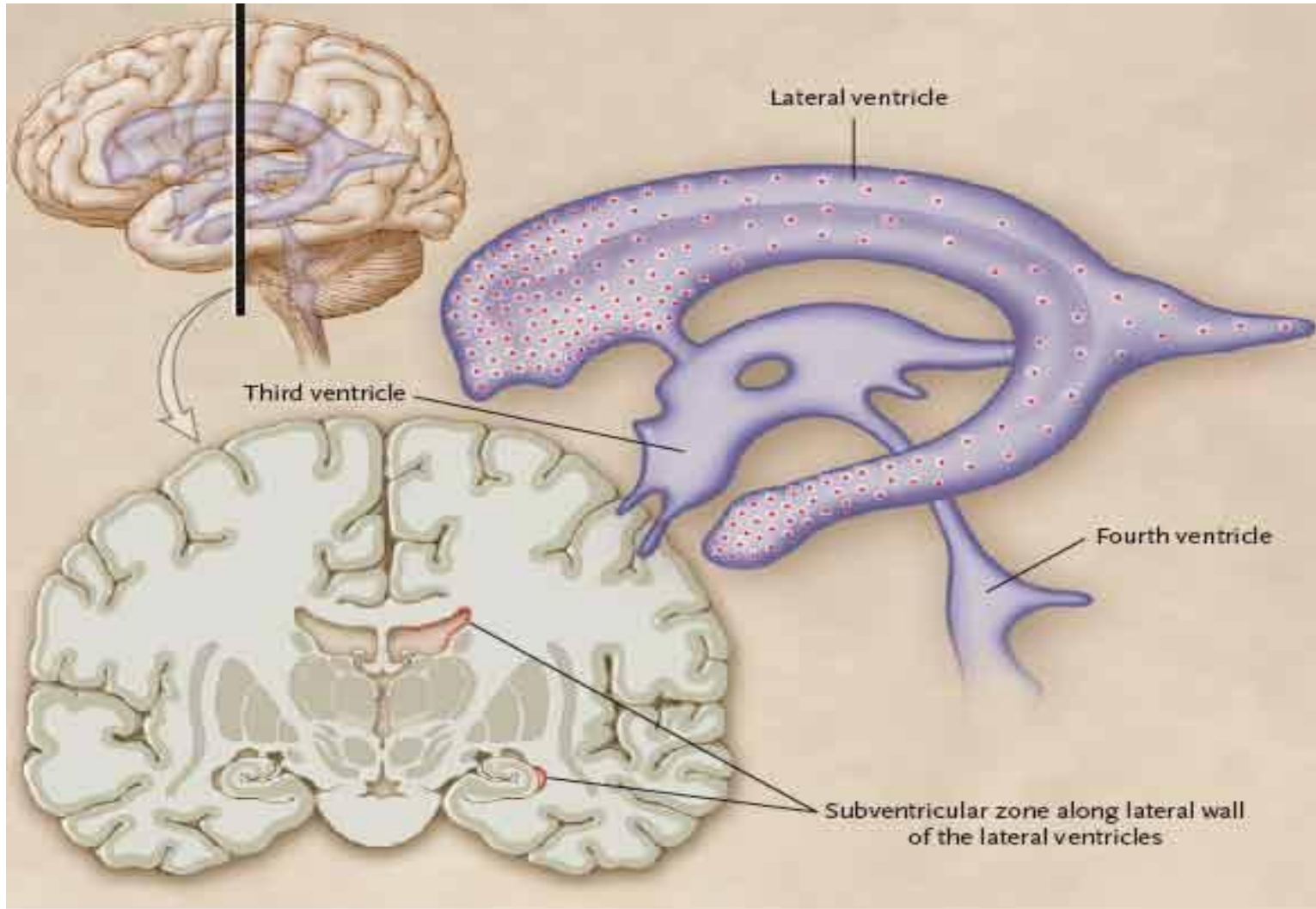
ventricle of brain

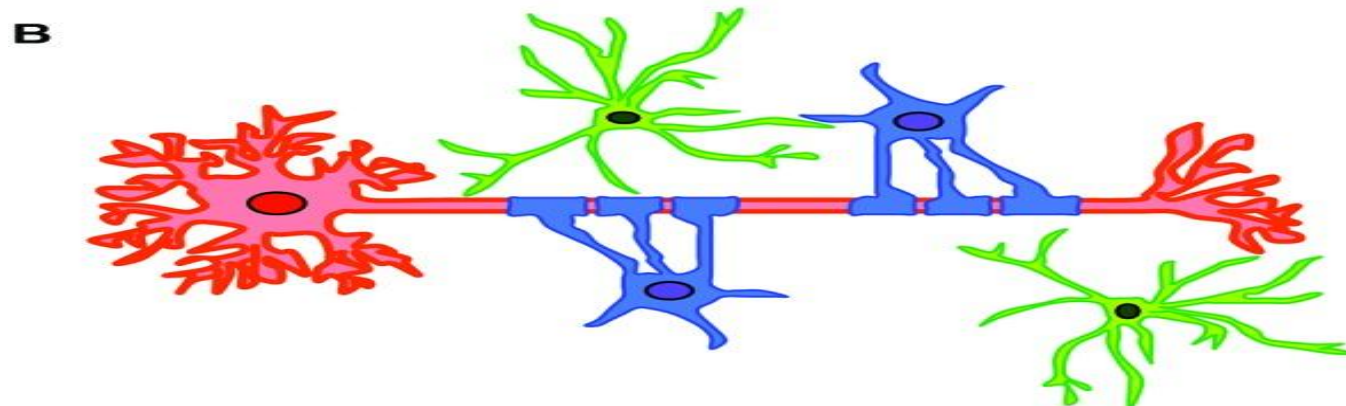
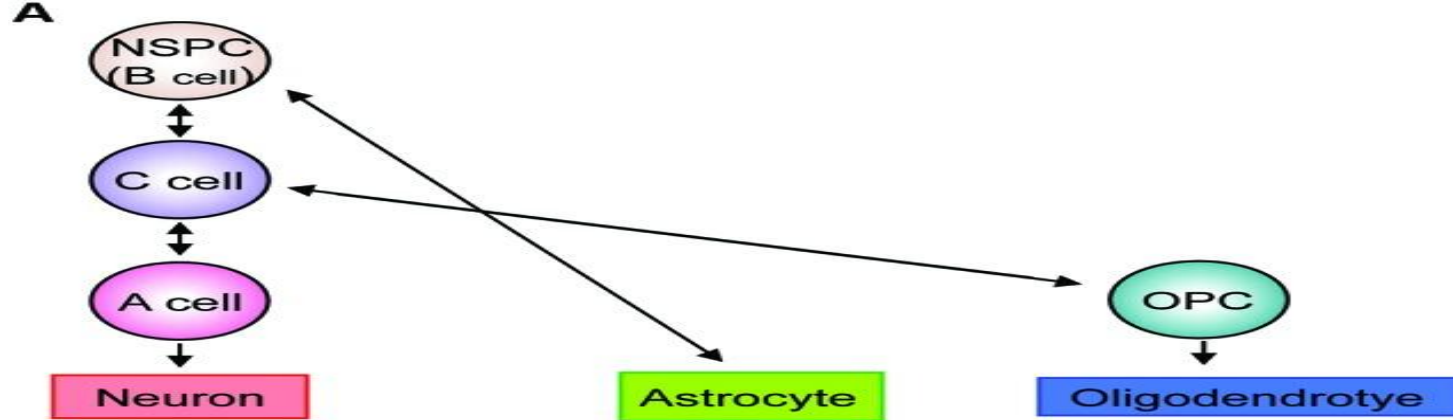


## ΥΠΟΚΟΙΛΙΑΚΗ ΖΩΝΗ (SUBVENTRICULAR ZONE) ΚΑΙ ΟΔΟΝΤΩΤΗ ΕΛΙΚΑ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΑΜΠΟΥ

Στον ώριμο εγκέφαλο γλοιογένεση παρατηρείται στην **υποκοιλιακή ζώνη (subventricular zone)** του πλαγίου τοιχώματος των πλαγίων κοιλιών καθώς και στην **οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου**. Στις περιοχές αυτές έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη N.S.C.

# ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΖΩΝΗΣ ΣΤΟΝ ΠΛΗΡΩΣ ΑΝΕΠΤΥΓΜΕΝΟ ΕΓΚΕΦΑΛΟ





Τα **τύπου B** κύτταρα μπορούν να δώσουν γένεση σε αστροκύτταρα και ολιγοδενδροκύτταρα που είναι τα **κύτταρα τύπου C** τα οποία εκφράζουν τον δείκτη *Olig2*.

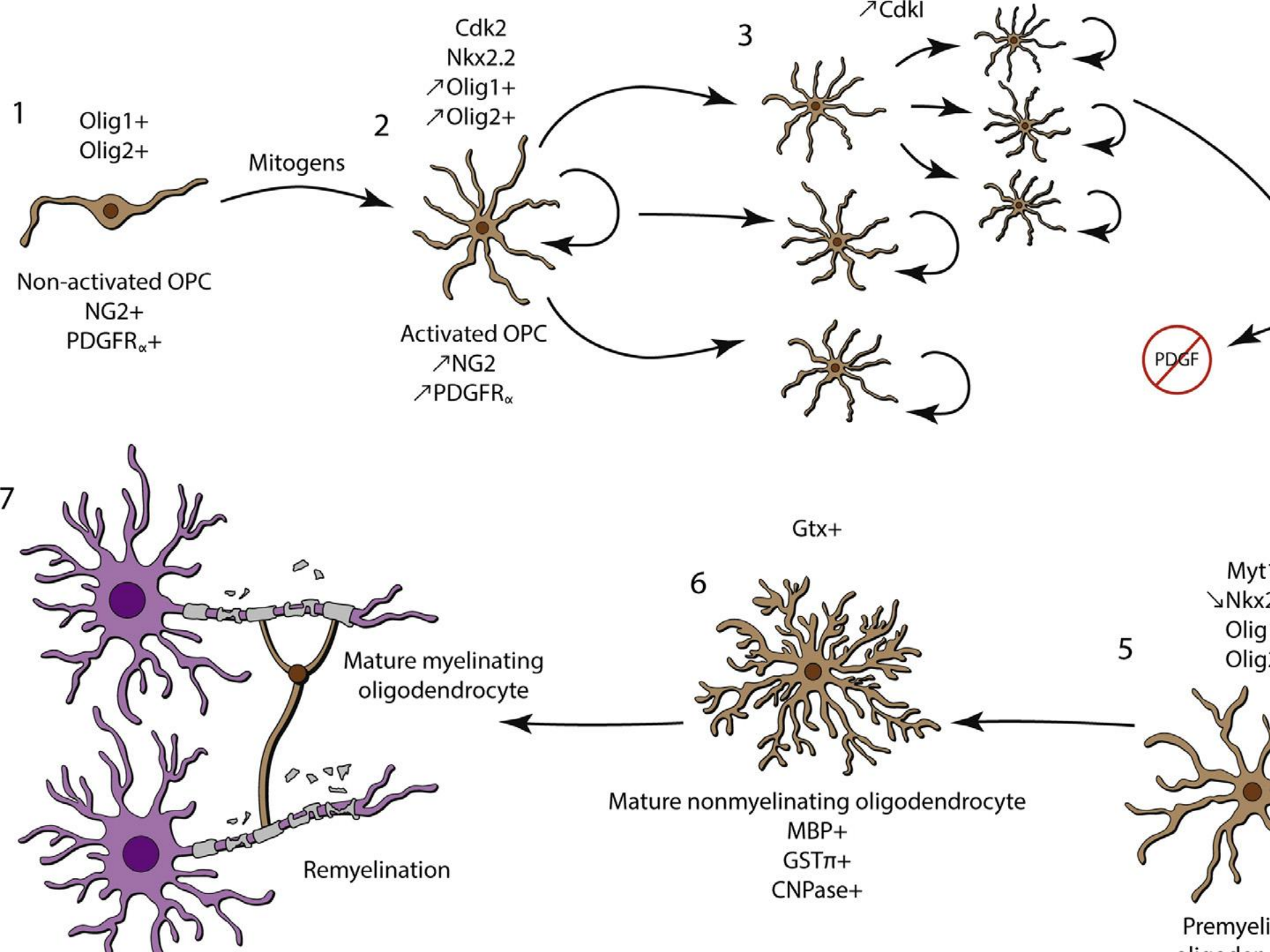
Τα **κύτταρα C** τα οποία εκφράζουν τον δείκτη *Olig2* δίδουν γένεση σε ολιγοδενδροκύτταρα τα οποία μεταναστεύουν και διαφοροποιούνται περαιτέρω για παραγωγή μυελίνης.

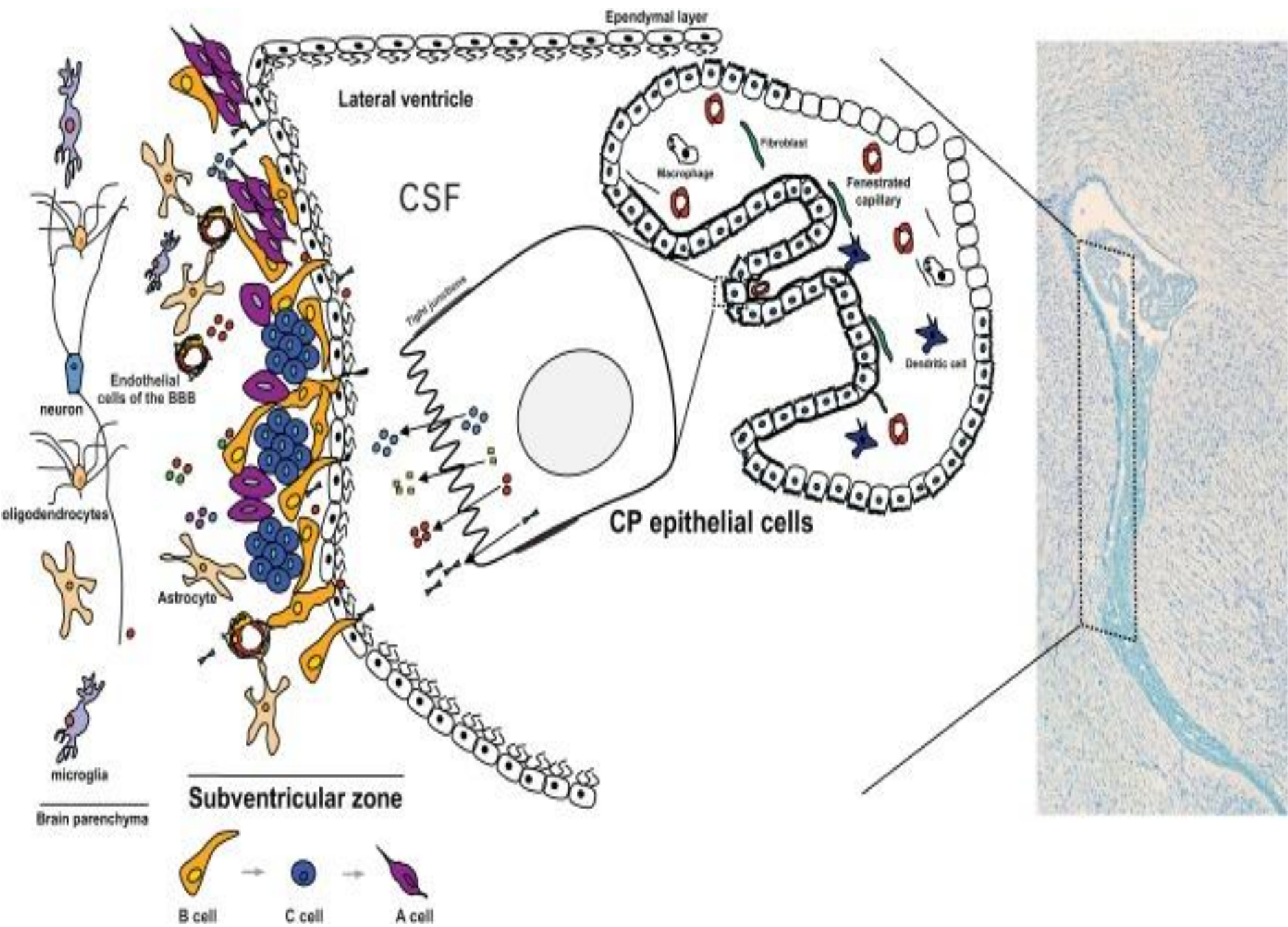
Τα κύτταρα C γίνονται επίσης **Νευροβλάστες κύτταρα A** που μεταναστεύουν



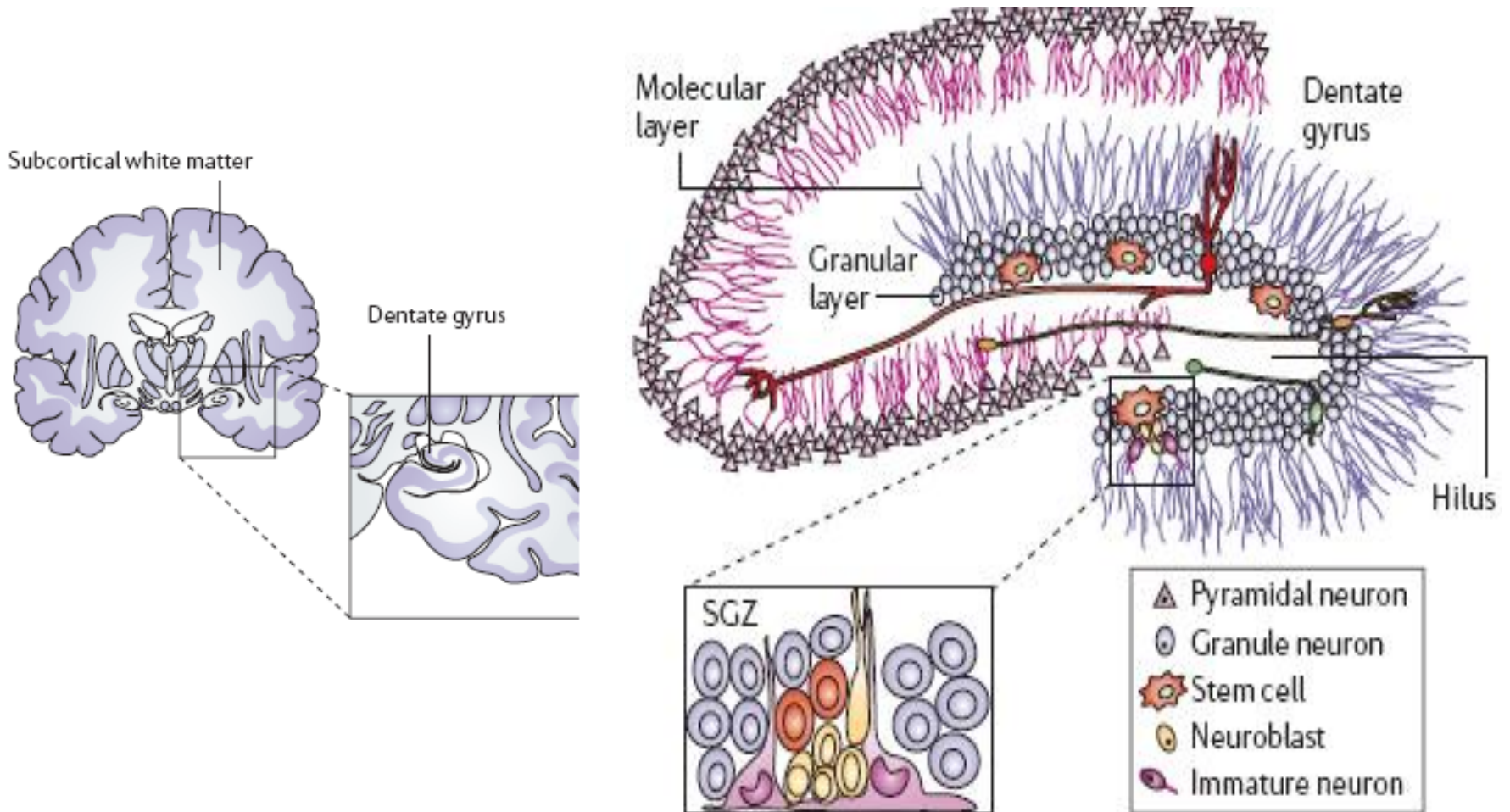
Ο PDGFRα ,NG2 πρωτεογλυκάνη και O4 ,  
εκφράζονται από ανωριμα ολιγοδενδροκύτταρα  
που δεν ικανά να παράγουν ακόμα μυελίνη

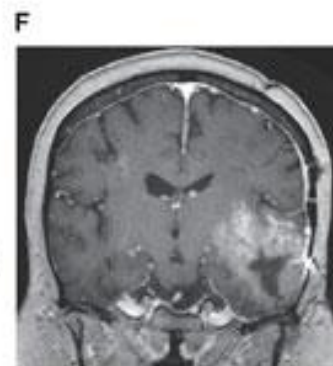
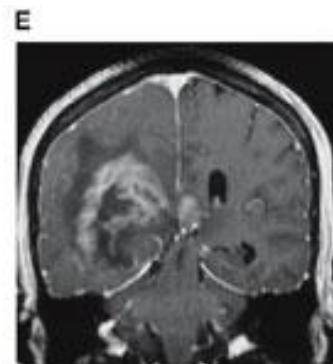
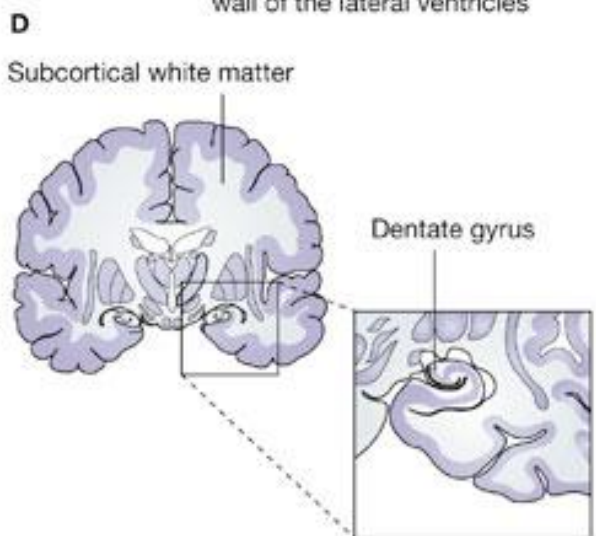
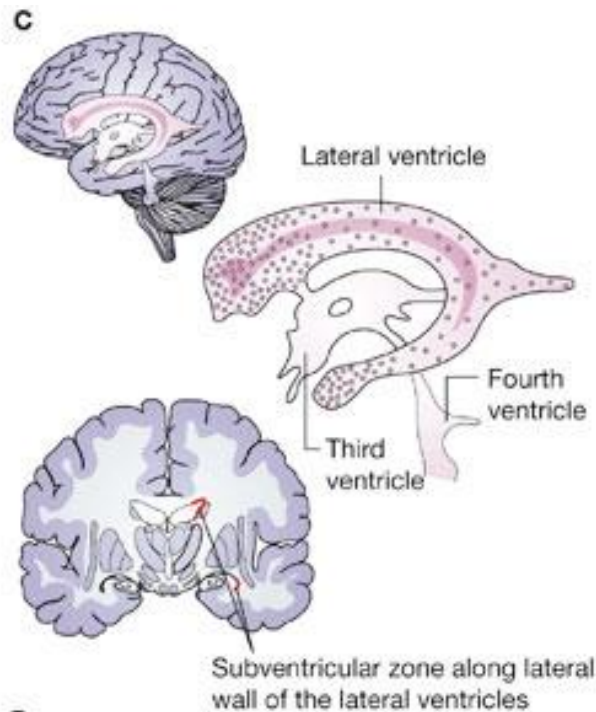
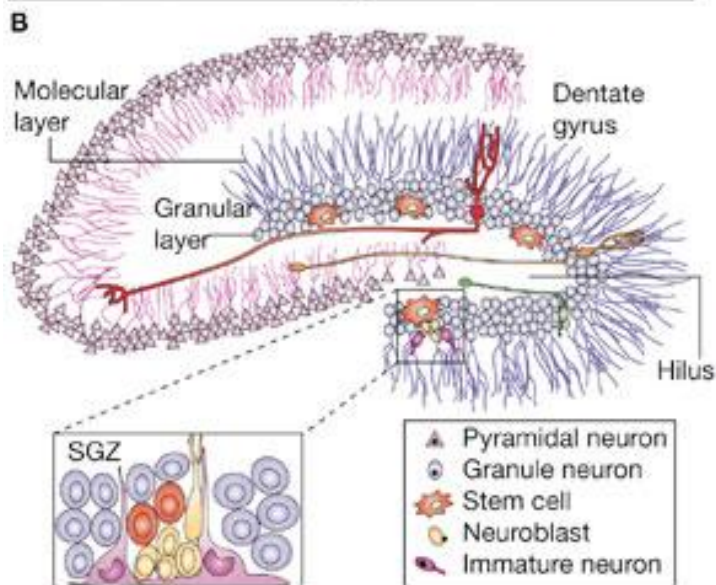
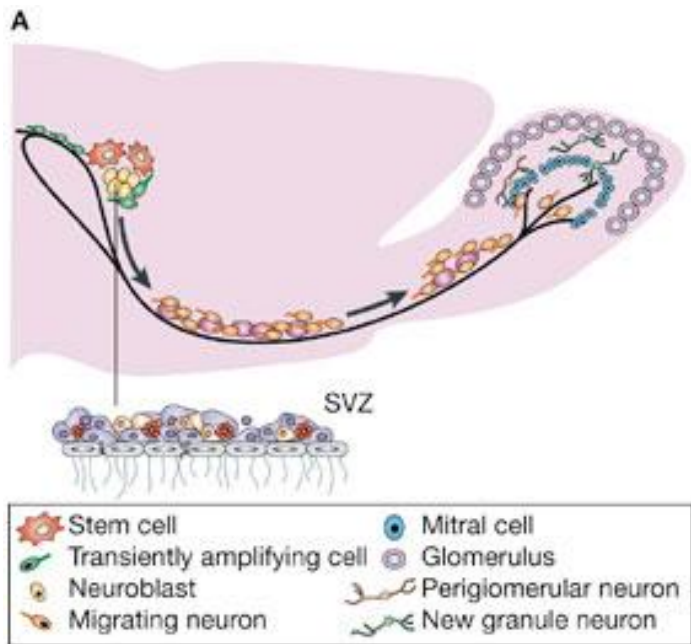
Καθώς ωριμάζουν τα ολιγοδενδροκύτταρα πέφτουν τα  
επίπεδα του O4 και αρχίζουν να εκφράζονται οι ειδικές  
πρωτεΐνες της μυελίνης όπως : η  
proteolipid protein (PLP), myelin basic protein (MBP),  
cyclic nucleotide 3-phosphohydrolase (CNPase),  
glutathione S-transferase pi (GSTp), και  
galactocerebroside





# ΓΛΟΙΟΓΕΝΕΣΗ ΣΤΗΝ ΟΔΟΝΤΩΤΗ ΕΛΙΚΑ





- Τουλάχιστον δυο κύριοι κυτταρικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ανάπτυξη των γλοιωμάτων :

είτε η αποδιαφοροποίηση προγονικών γλοιακών κυττάρων η ώριμων κυτταρων της μακρογλοίας

είτε

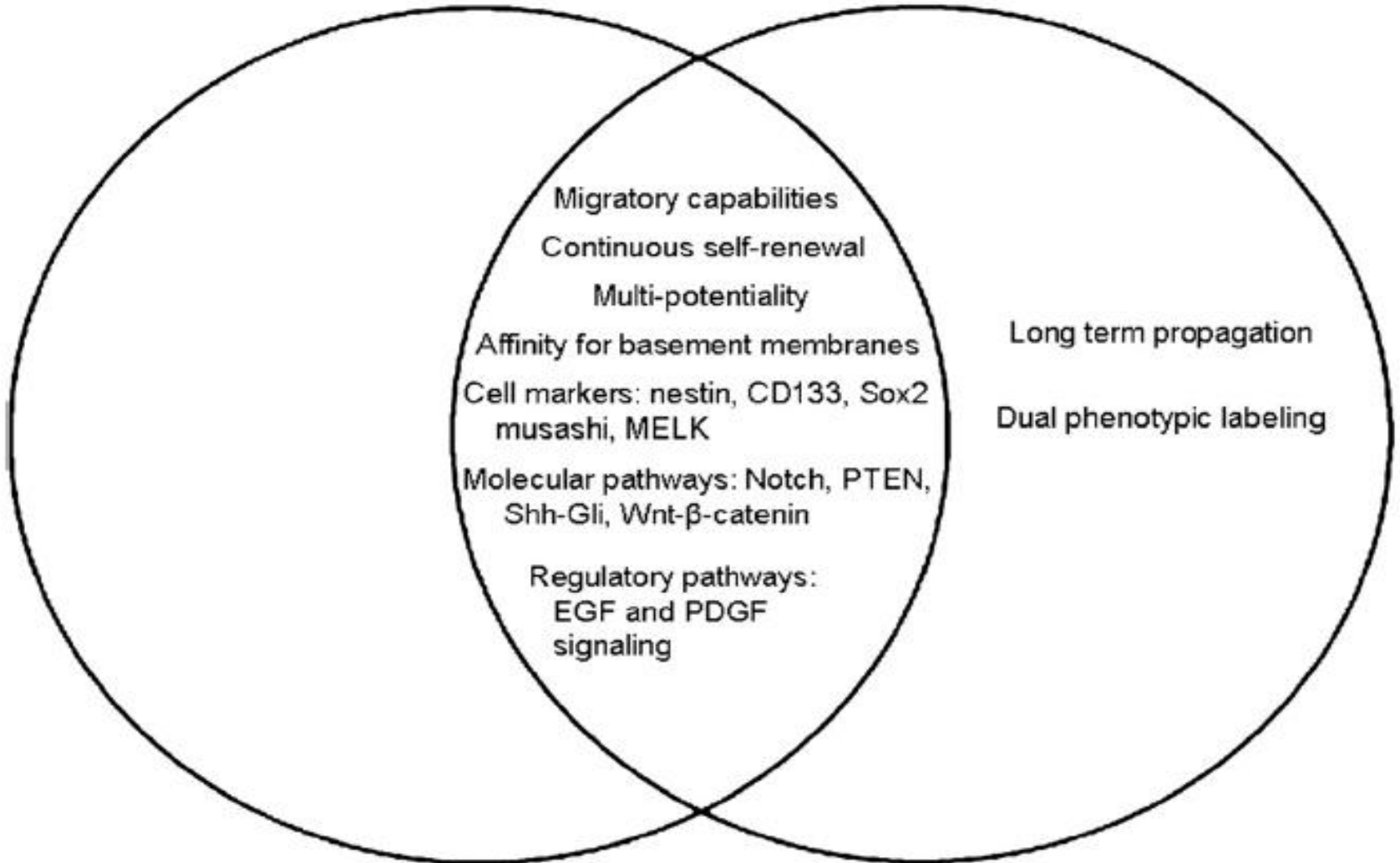
- η κακοήθης εξαλλαγή του πληθυσμού των neural stem cell (NSC).

Η έννοια της αποδιαφοροποίησης  
βασίστηκε στην παρατήρηση ότι οι όγκοι  
είναι ετερογενείς δηλαδή αποτελούνται  
από κύτταρα που εκφράζουν δείκτες και  
ώριμων και αδιαφοροποίητων κυττάρων

# ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ Ν.Σ.Σ. ΜΕ ΤΑ Β.Τ.Σ.Σ.

Neural stem cells (NSCs)

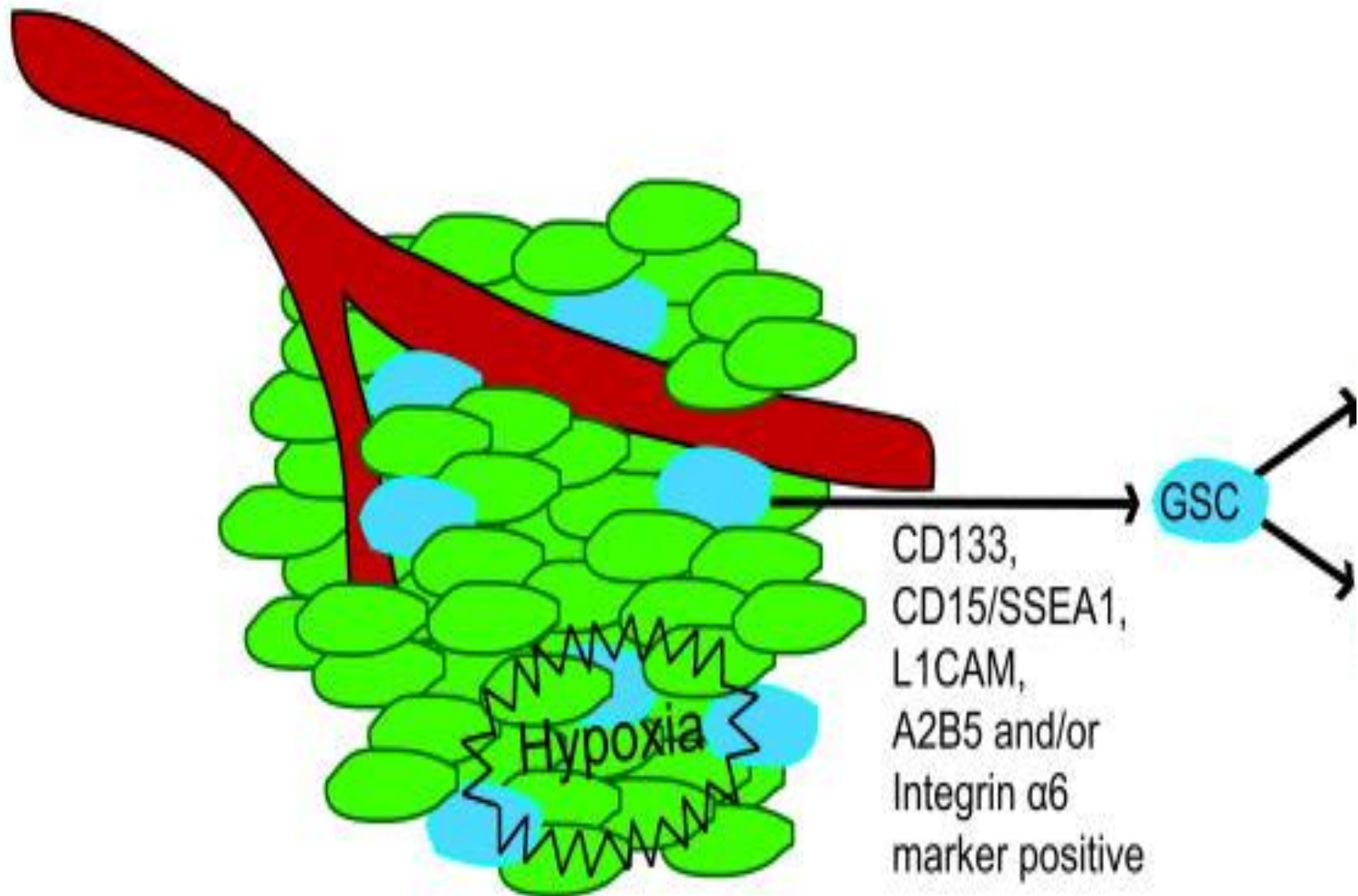
Brain tumor stem cells (BTSCs)





# glioma stem cells (GSCs).

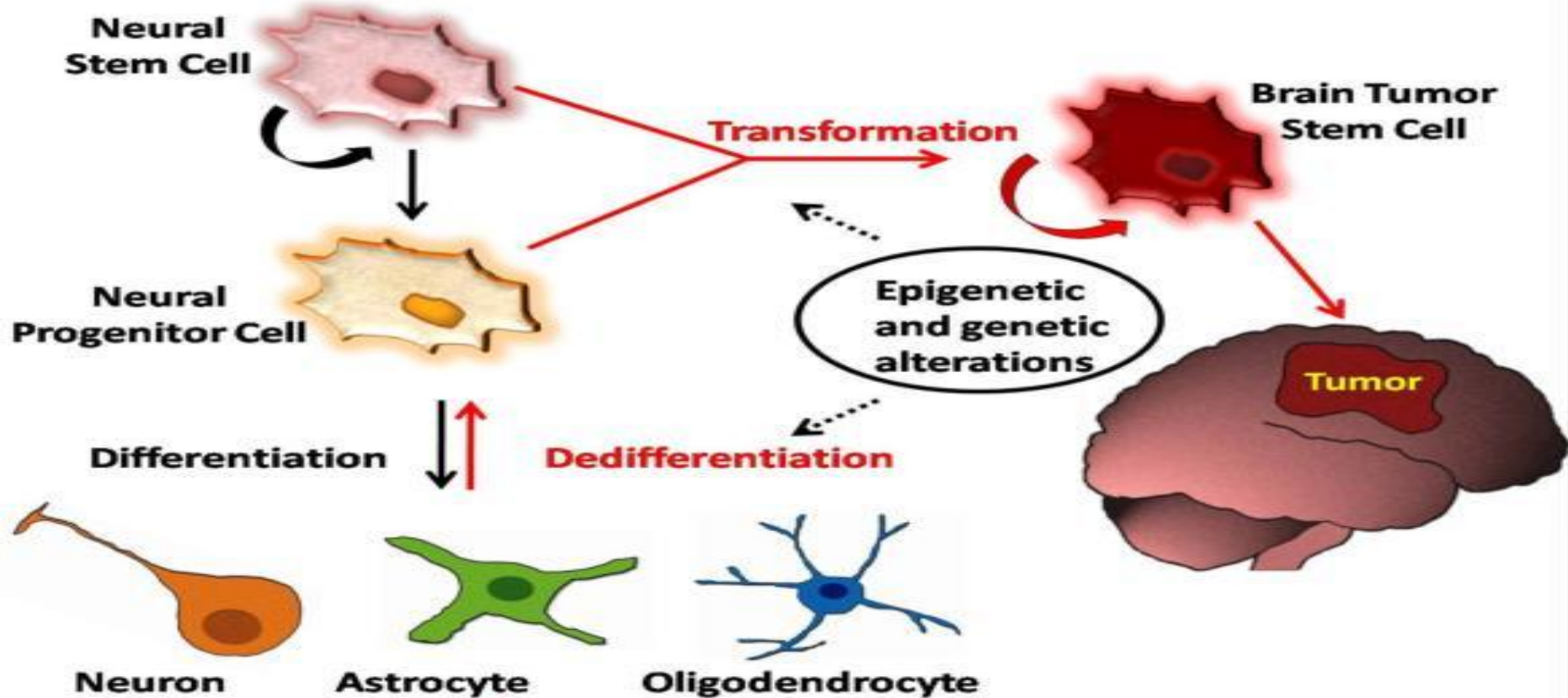
- Μπορούν να ταυτοποιηθούν από δείκτες που εκφράζουν όπως είναι :
- Ενδιάμεσο νημάτιο **nestin**
- Μεταγραφικός παράγοντας **Sox2**
- RNA binding protein **Musashi**
  
- **CD133,**
- **CD15/SSEA-1,**
- **L1CAM,**
- **A2B5**
- **and/or Integrin α6)**
-



GSC

CD133,  
CD15/SSEA1,  
L1CAM,  
A2B5 and/or  
Integrin  $\alpha 6$   
marker positive

Τα φυσιολογικά NSCs αυτοανανεώνονται και δίδουν γένεση σε προγονικά κύτταρα τα οποία διαφοροποιούνται σε Νευρώνες, αστροκύτταρα, ολιγοδενδροκύτταρα επενδυματικά κύτταρα. Επιγενετικές και η γενετικές αλλαγές στα NSCs, στα προγονικά κύτταρα ή στα ώριμα κύτταρα μέσω μιας διεργασίας Αποδιαφοροποίησης οδηγεί σε μετατροπή σε BTSCs τα οποία έχουν ικανότητα αυτοανανέωσης και δίδουν γένεση σε όγκους του εγκεφάλου.



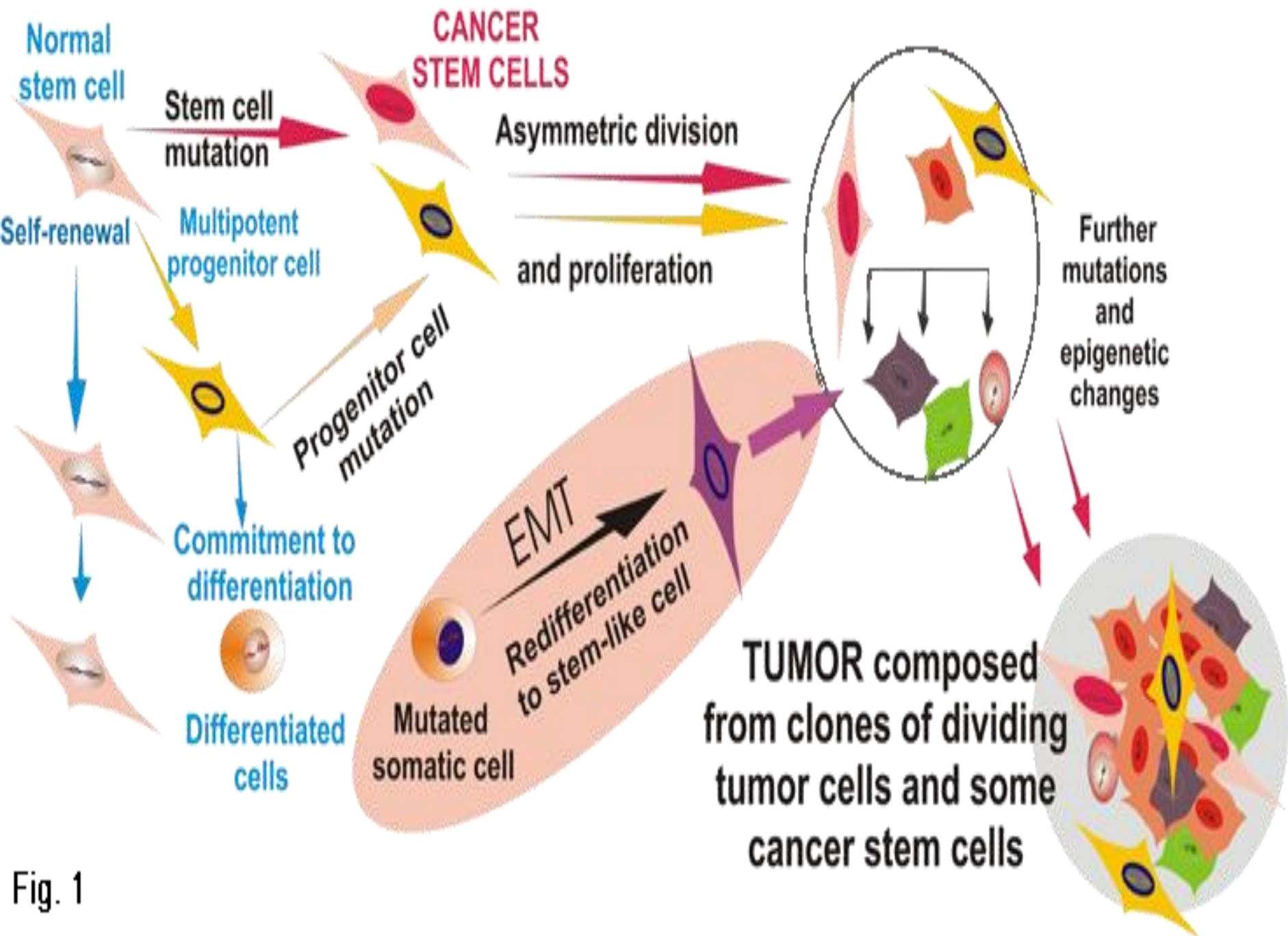
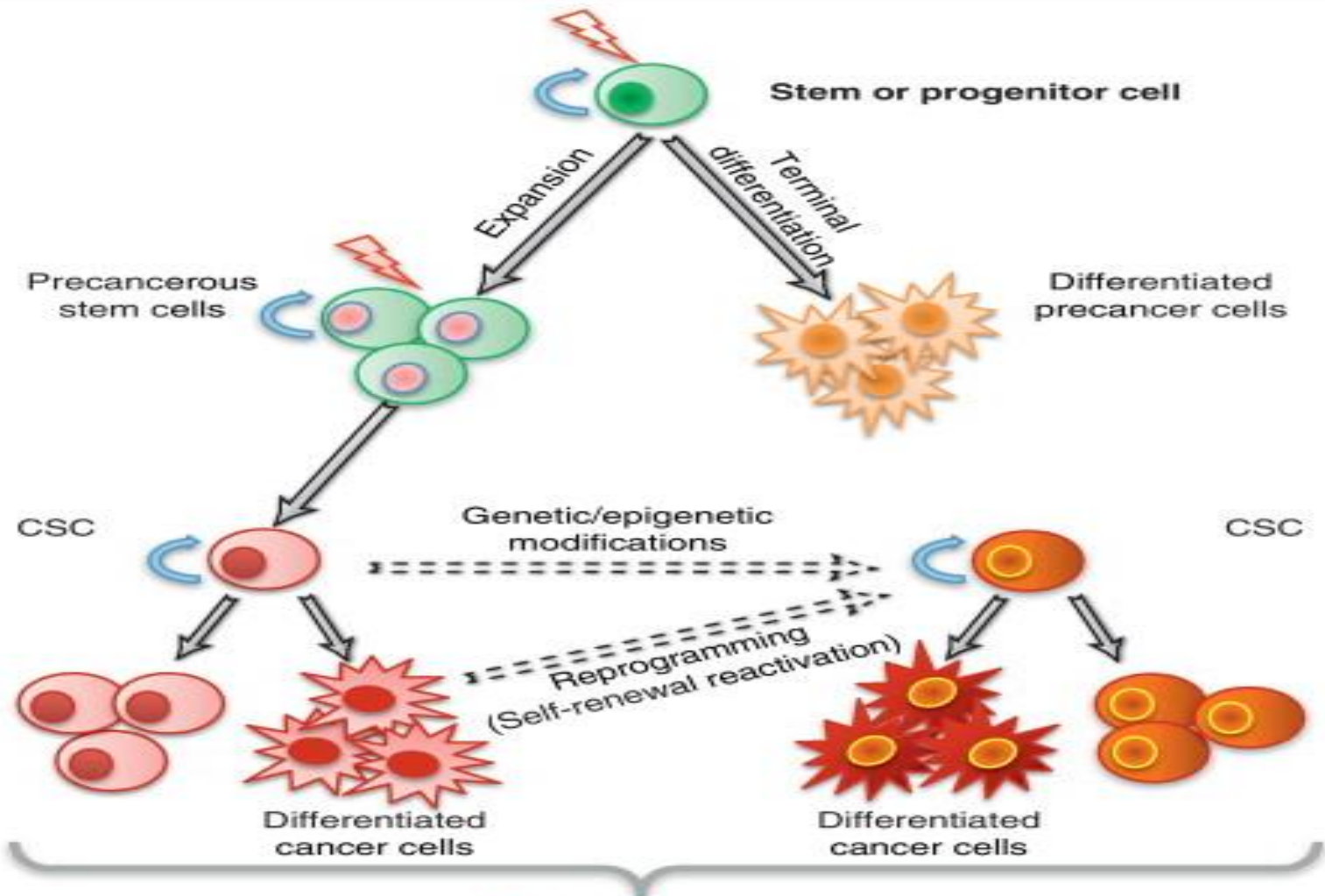


Fig. 1



Oncogenic hits	
	First
	Second
<hr/>	
	Self-renewal

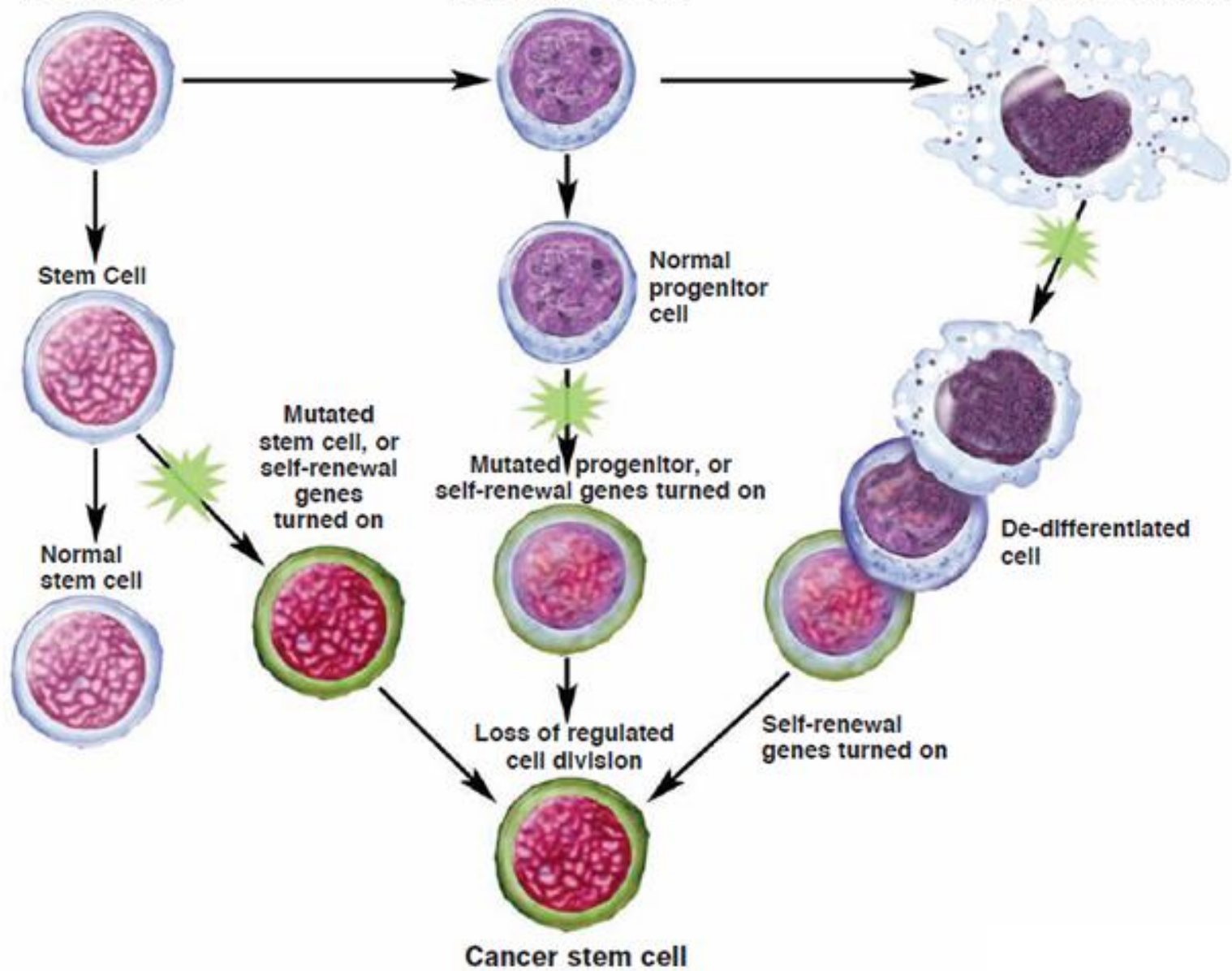


**Cancer cell heterogeneity**

1. Stem cell

2. Progenitor cell

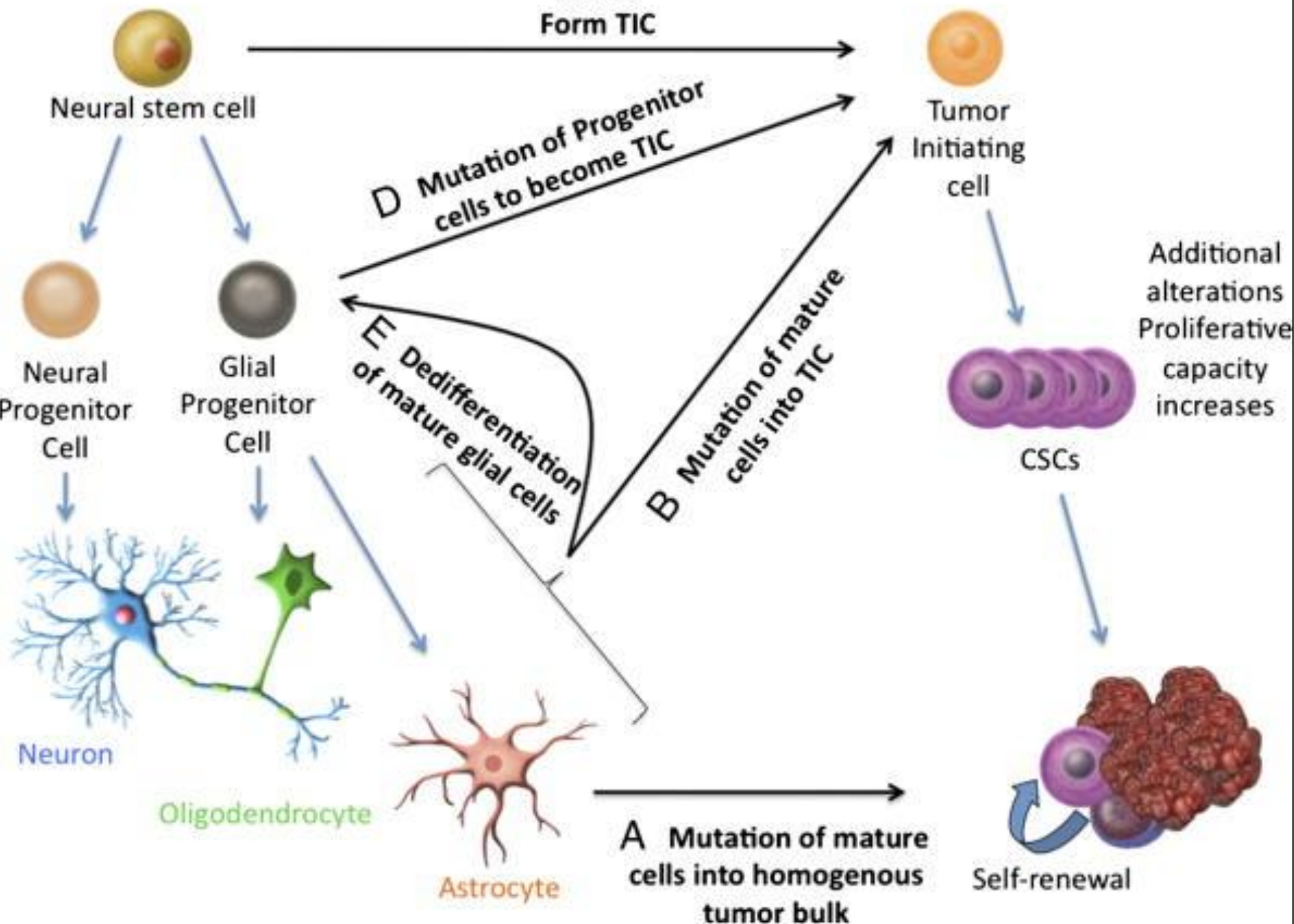
3. Differentiated cell



# The Cancer Stem Cell Hypothesis in Malignant Gliomas

- Η θεωρία των «cancer stem cell» υποστηρίζει ότι ένα μέρος των κυτταρών ενός όγκου που λέγονται, cancer stem cells, μπορεί να υπερσχύσουν και να δημιουργήσουν ξανά ή να διατηρήσουν την παρουσία του όγκου
- Αυτά τα κύτταρα έχουν αναγνωρισθεί και μέσα στα γλοιώματα και λέγονται glioma stem cells (GSCs).
- Αν και βρίσκονται σε όλο τον όγκο εντοπίζονται κυρίως μέσα σε περιαγγειακές και υποξικές περιοχές που λέγονται και φωλεές (niche) .

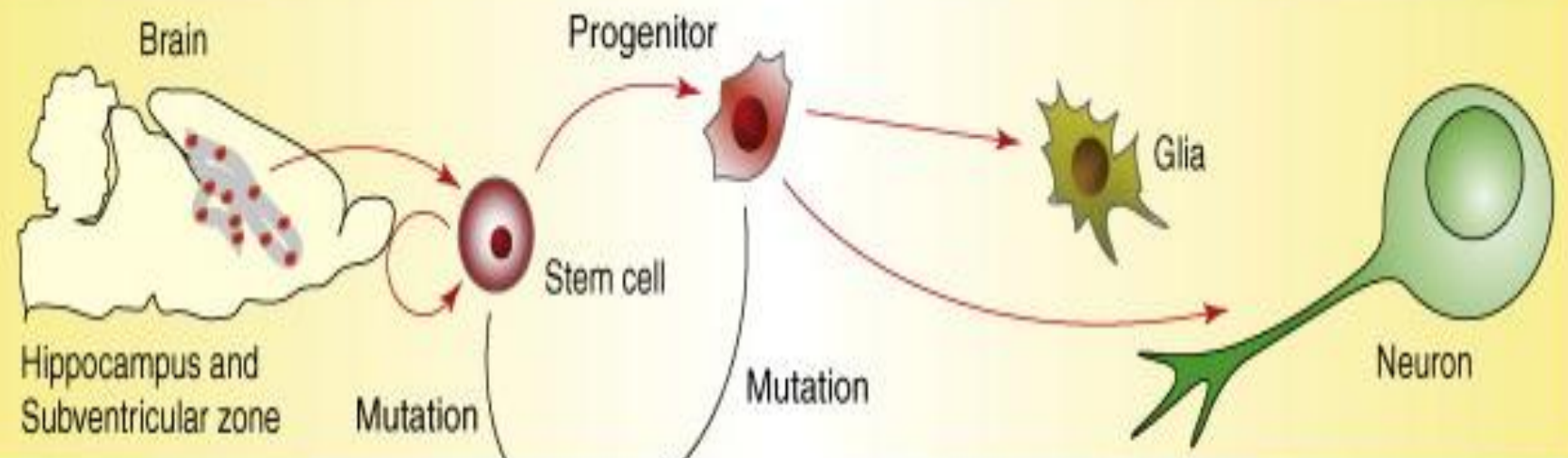
**C Mutation of immature NSC to Form TIC**



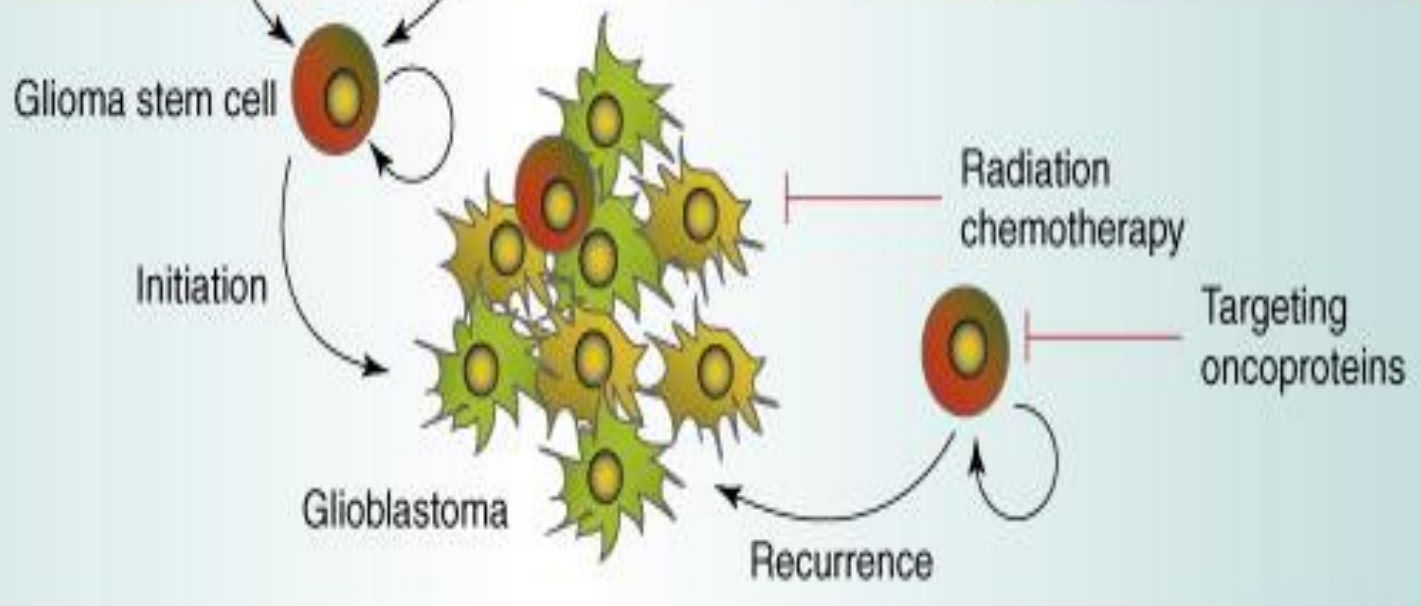
**A Mutation of mature cells into homogenous tumor bulk**



Neurogenesis

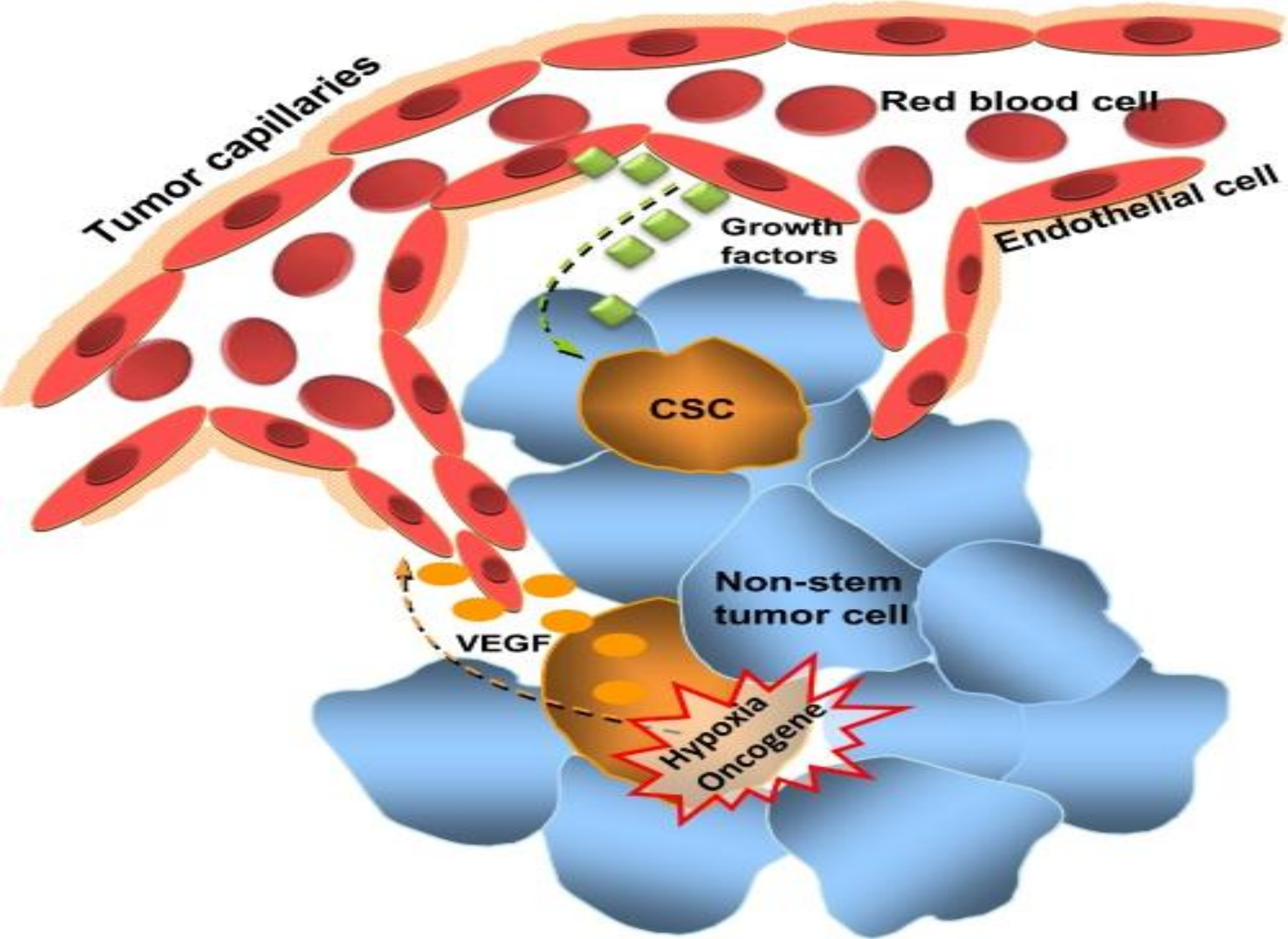


Tumorigenesis



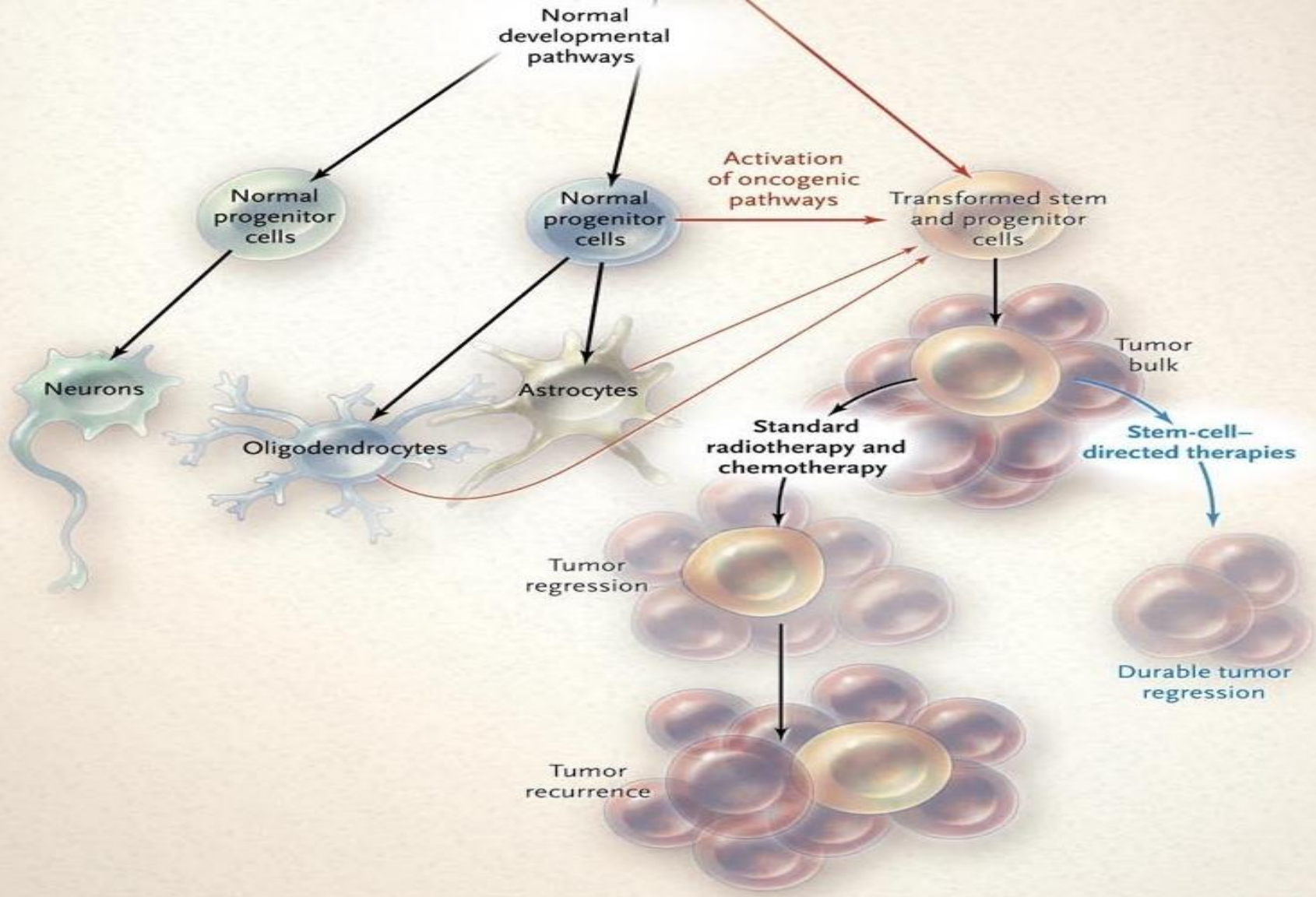
# Τι είναι η stem cells niche.

- Είναι ο συνδυασμός αρχέγονων κυττάρων ( stem cells ) και το μικροπεριβάλλον τους δηλαδή η εξωκυττάρια ουσία, τα αγγεία και οι αυξητικοί παράγοντες που υπάρχουν εκεί
- Στην φωλεά τα stem cells βρίσκονται σε στενή επαφή με αιμοφόρα αγγεία τριχοειδή , βασικό υμένα και εκτίθενται σε πληθώρα αυξητικών παραγόντων οι οποίοι βοηθούν αυτά τα κύτταρα να διατηρήσουν την stemness κατάσταση τους και να αυτοανανεώνονται



# Τα glioma stem cells μπορεί να ευθύνονται για την αντίσταση στην θεραπεία

- Η αντίσταση στην ακτινοβολία των stem cells γενικά προκύπτει από της ενεργοποίηση των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA
- Η χημειοαντίσταση προκύπτει εν μέρει από:
  1. την υπρέκφραση της O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT),
  2. από την υπρέκφραση γονιδίων που είναι ανθεκτικά σε φάρμακα και
  3. από ενεργοποίηση μηχανισμών που αναστέλλουν την απόπτωση



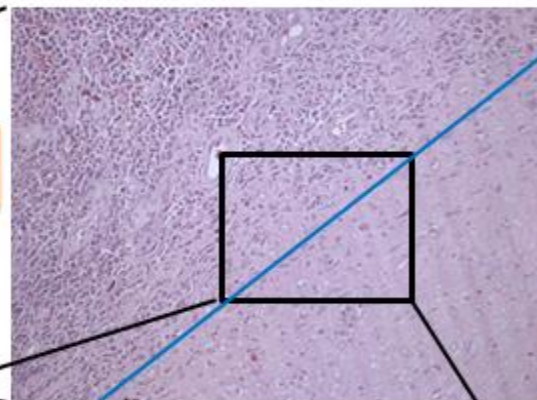
COLOR FIGURE

Rev 3	07/01/08
Author	Wen
#	4
Title	Malignant Gliomas in Adults
Editor	Ingelfinger
Reviewer	Moskowitz
Illustrator	Williams

AUTHOR PLEASE NOTE:



Glioblastoma



Normal brain

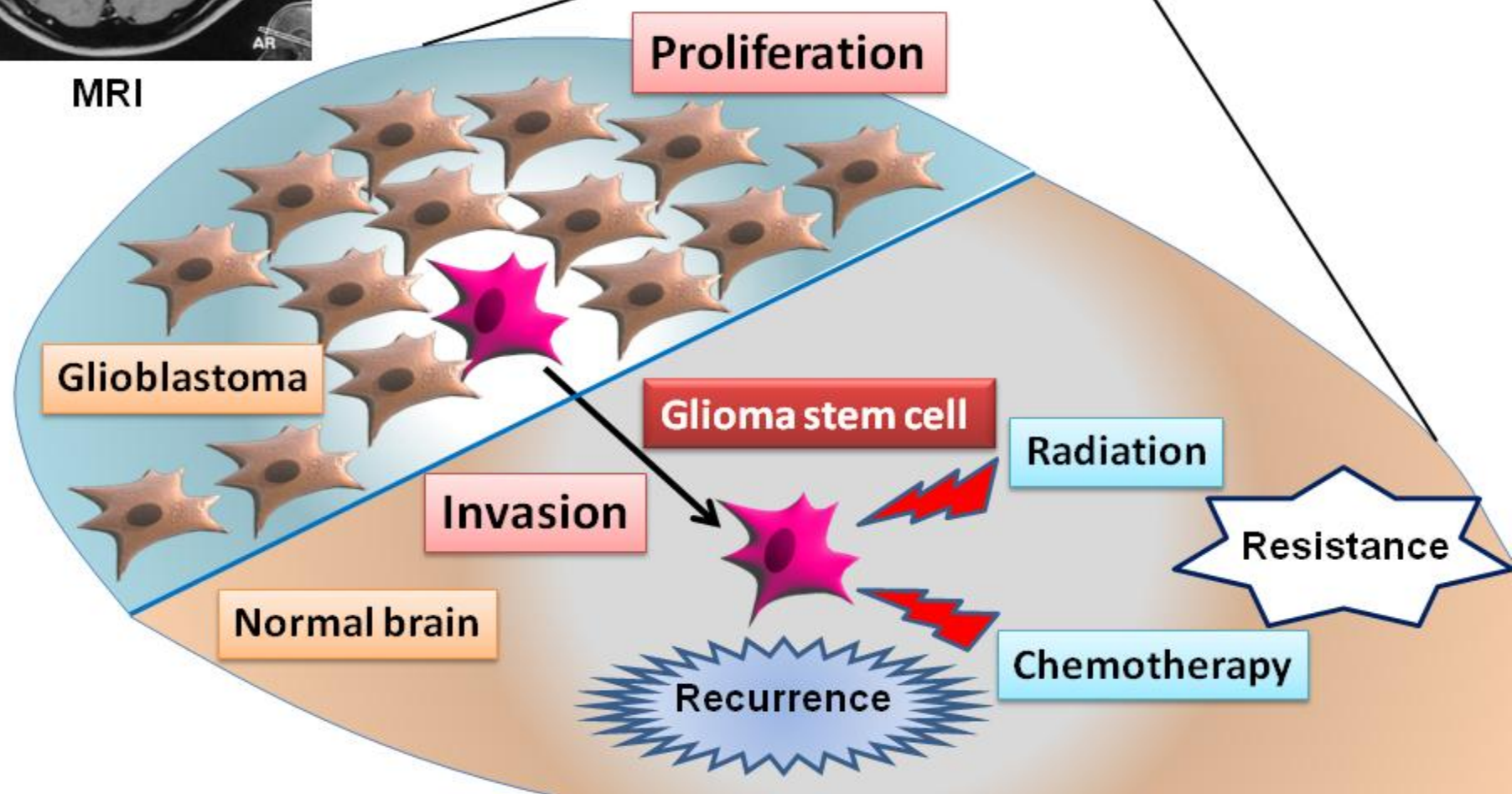
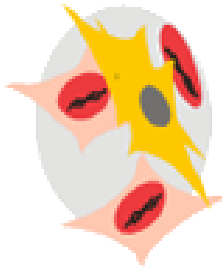
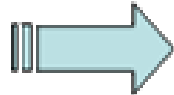
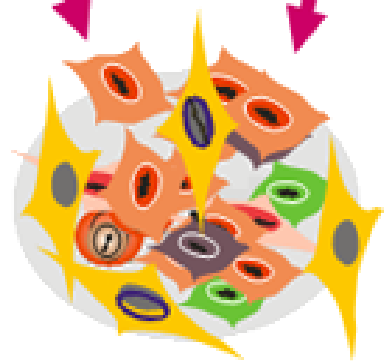


Fig.2

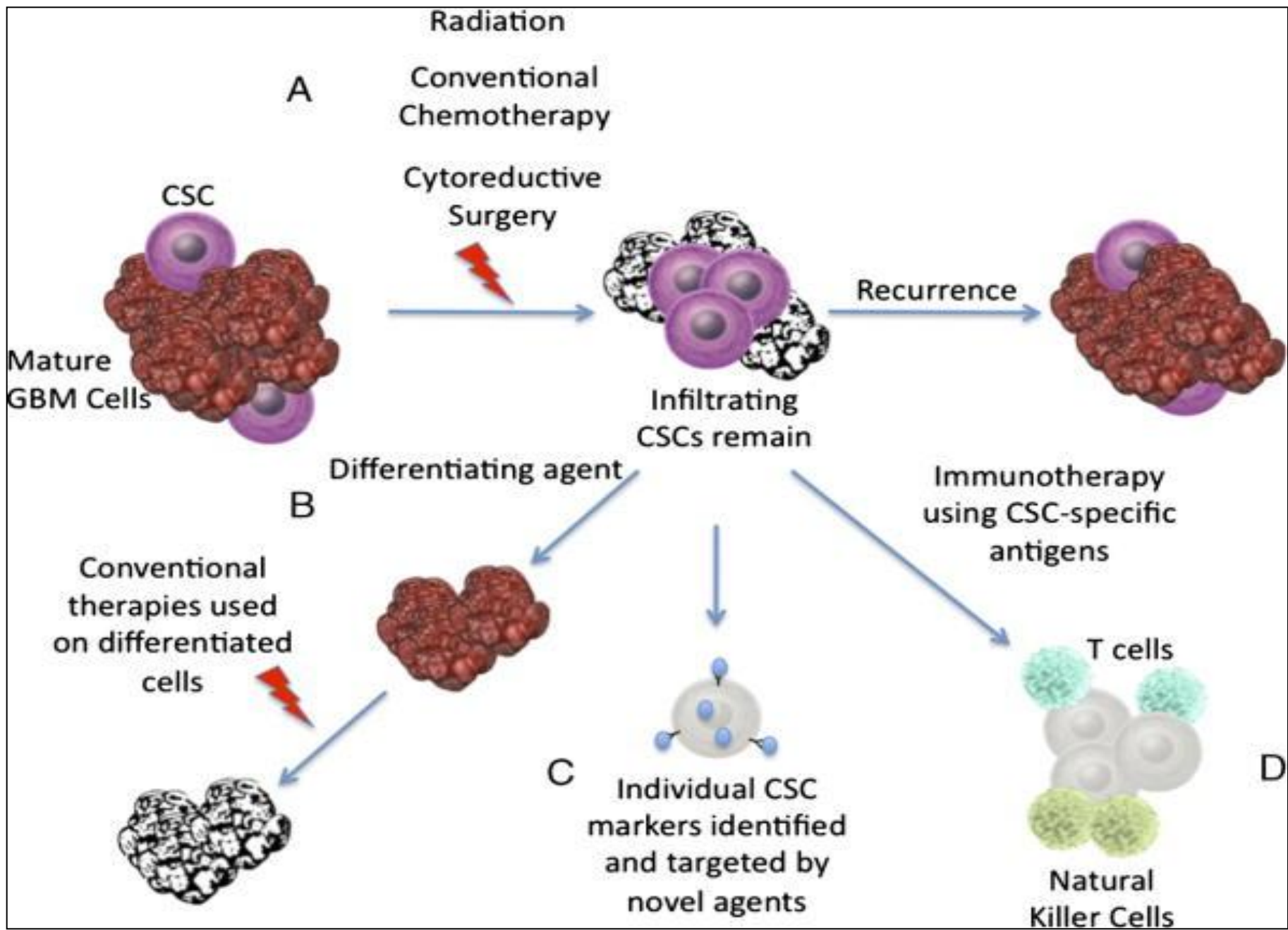
Cytotoxic  
chemotherapy  
Radiotherapy



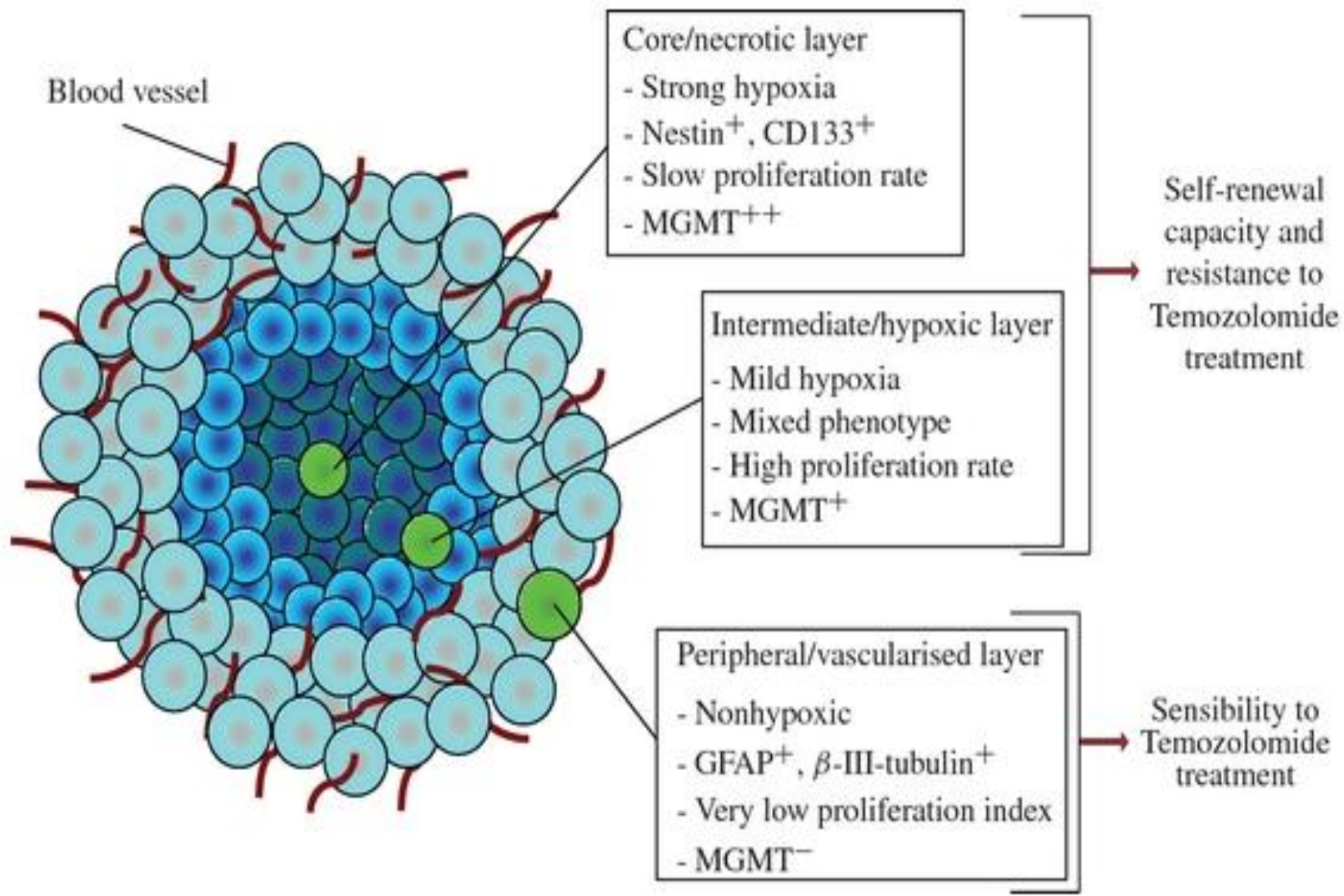
**GLIOBLASTOMA MULTIFORME**  
Tumor cells  
Glioma tumor stem cells -  
tumor initiating cells

**Tumor initiating cells  
remain**

**TUMOR RELAPSE**  
**Tumor resistant to  
conventional therapy**



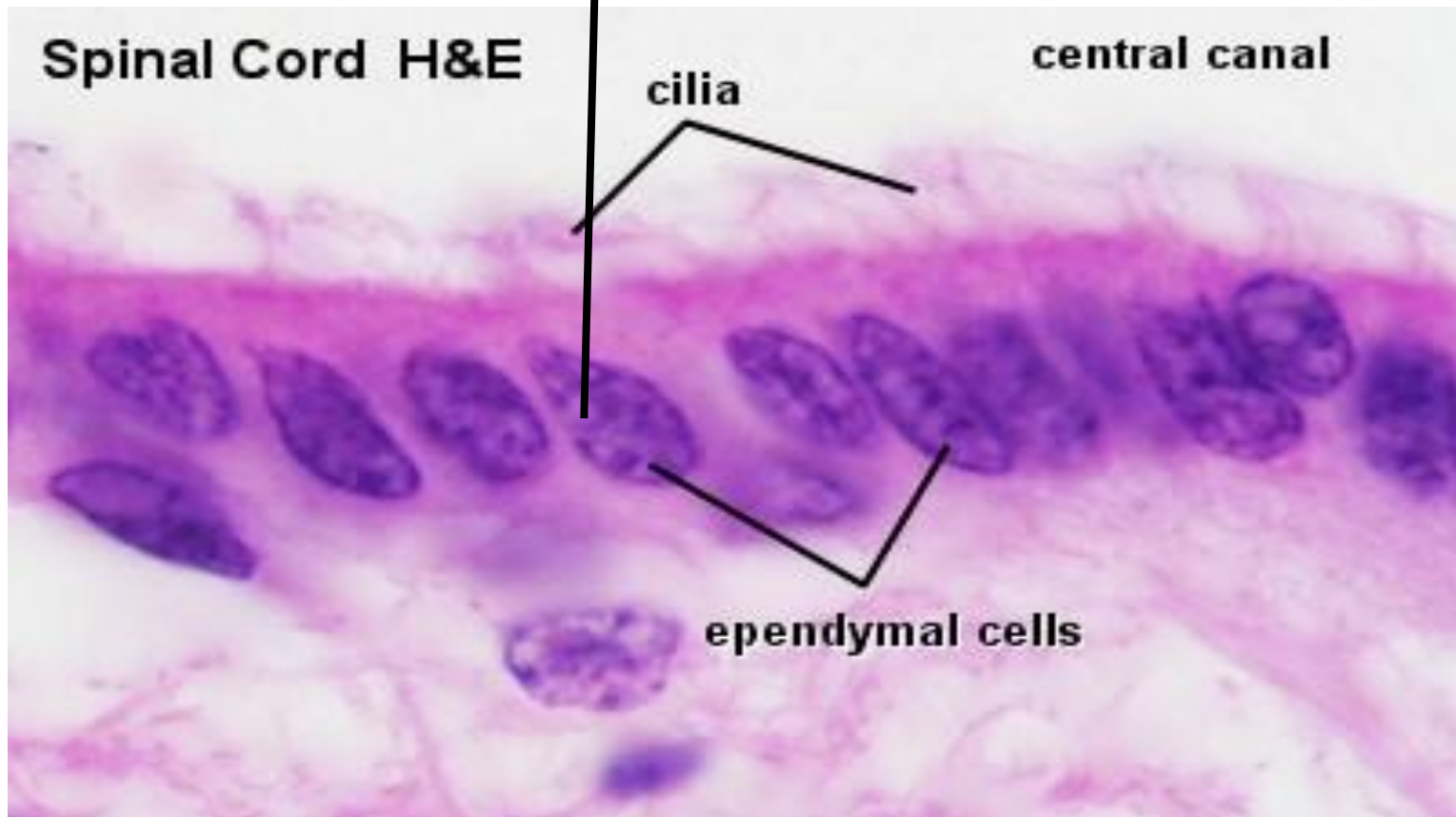


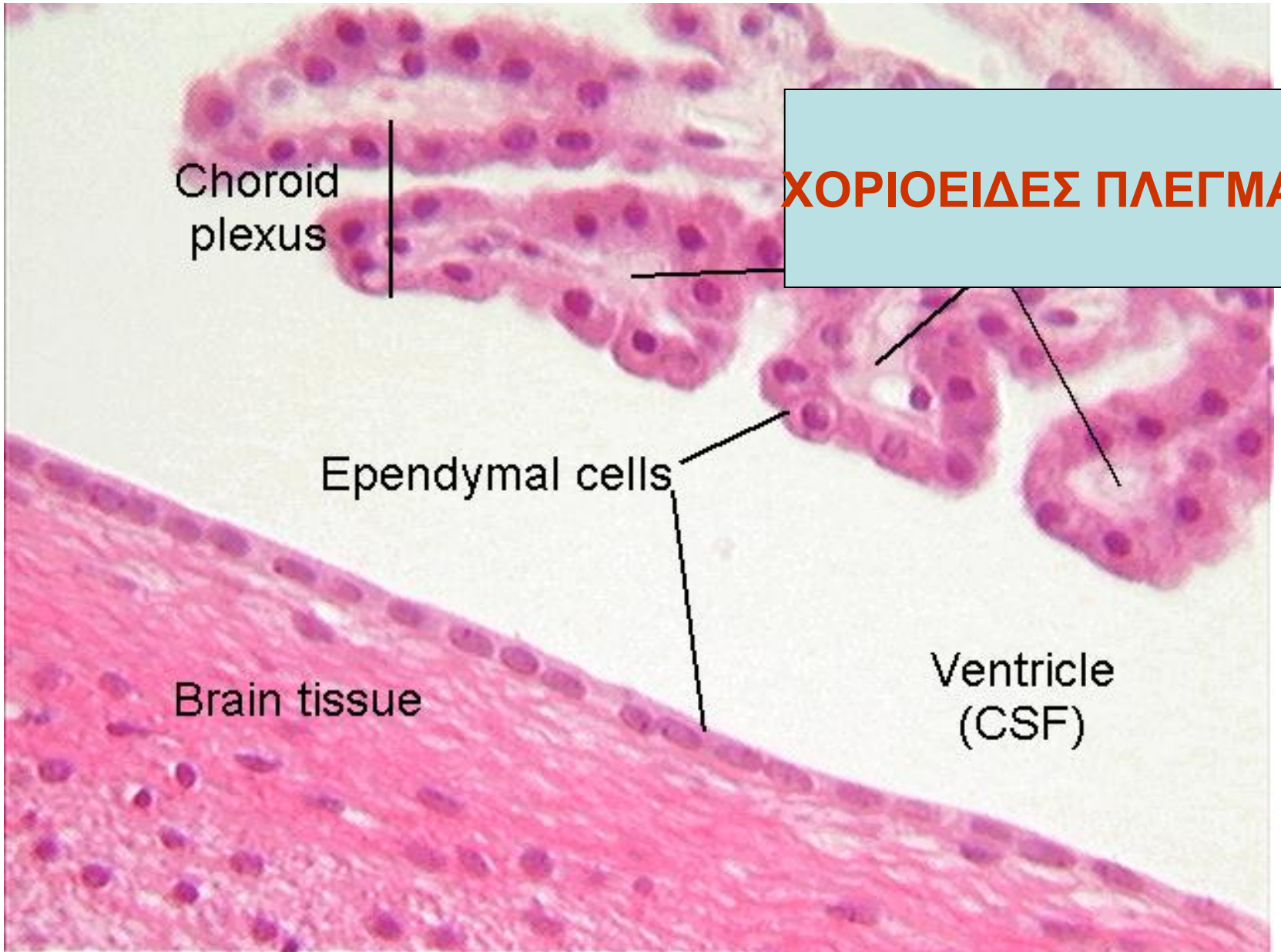


## ΕΠΕΝΔΥΜΑΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Το επένδυμα αποτελείται από απλο κυβοειδές επιθήλιο το οποίο καλύπτει εσωτερικά τις κοιλίες του εγκεφάλου και τον σπονδυλικό σωλήνα

# ΕΠΕΝΔΥΜΑΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ





Choroid  
plexus

**ΧΟΡΙΟΕΙΔΕΣ ΠΛΕΓΜΑ**

Ependymal cells

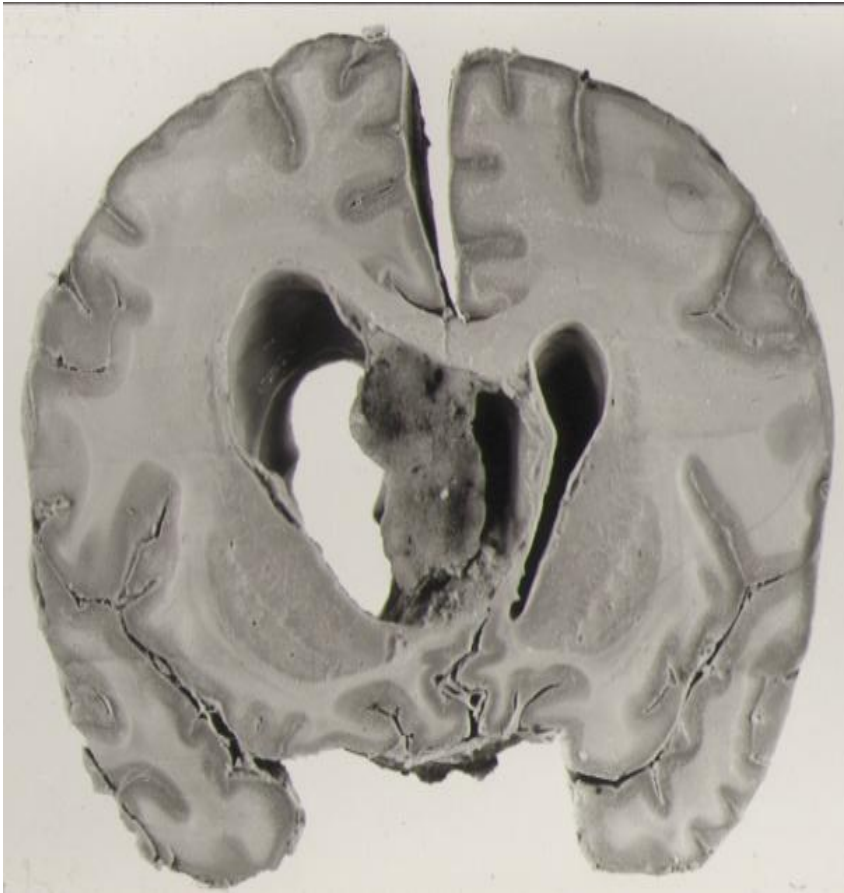
Brain tissue

Ventricle  
(CSF)

# ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΕΠΕΝΔΥΜΑΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

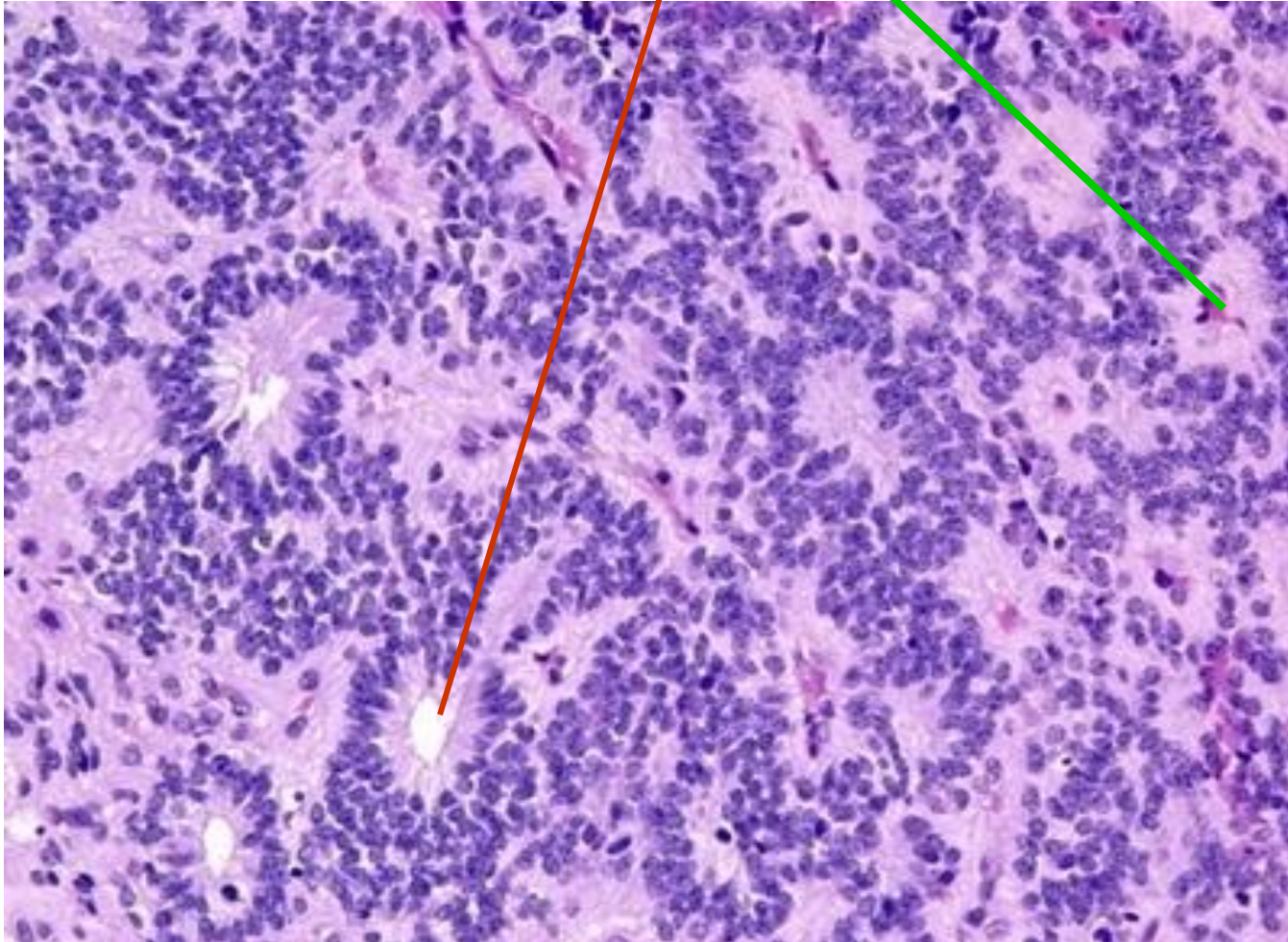
- 1. Υποεπενδύωμα (WHO GRADE I)
- 2. Μυξοθηλώδες Επενδύωμα  
(WHO GRADE I)
- 3. Επενδύωμα (WHO GRADE II)
- 4. Αναπλαστικό Επενδύωμα  
(WHO GRADE III)

# ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΕΠΕΝΔΥΜΑΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

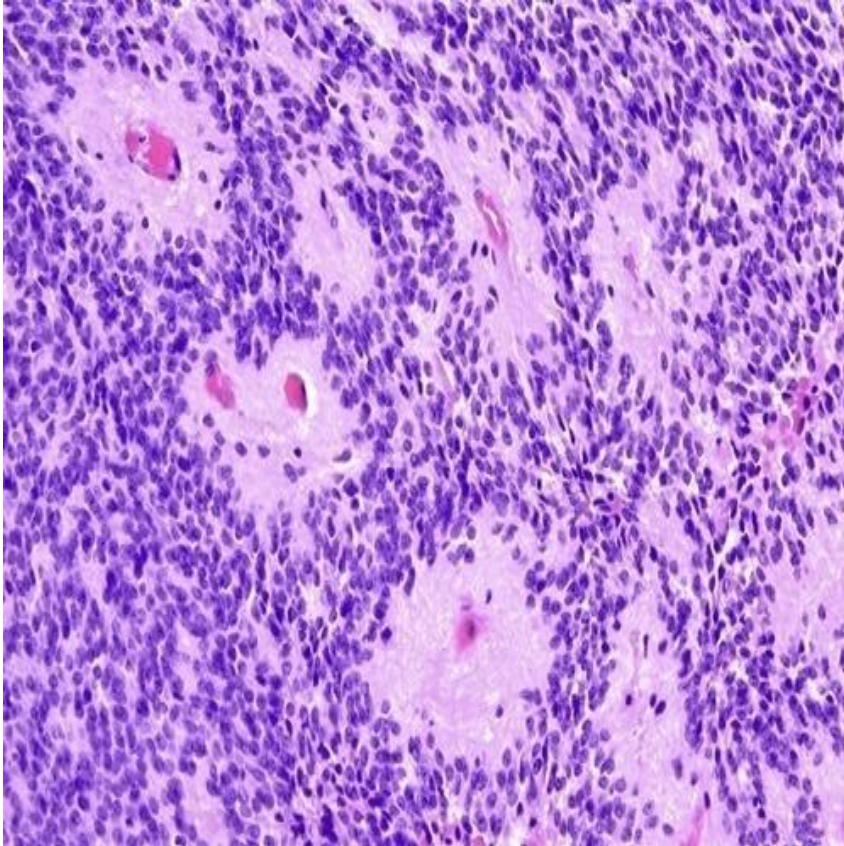


- Εντοπίζονται κοντά στο κοιλιακό σύστημα του εγκεφάλου το οποίο επενδύεται από επένδυμα καθώς και στο κεντρικό κανάλι του νωτιαίου μυελού.
- Στις δυο πρώτες δεκαετίες της ζωής τυπικά εντοπίζονται κοντά στην τέταρτη κοιλία και αποτελούν το 5-10% των πρωτοπαθών όγκων αυτής της ηλικίας.
- Στους ενήλικες ο νωτιαίος μυελός είναι η πιο συχνή θέση και συχνά σχετίζονται με την νόσο Νευροϊνομάτωση τύπου 2 (NF2)

**ΕΠΕΝΔΥΜΟΜΑ ΑΛΗΘΕΙΣ ΡΟΖΕΤΤΕΣ  
ΜΑΖΙ ΜΕ ΨΕΥΔΟΡΟΖΕΤΤΕΣ**



# ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΕΠΕΝΔΥΜΑΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ



- Επειδή τα επενδυμάτια σχετίζονται με την νευροϊνομάτωση τύπου 2
- Το γονίδιο NF2 που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 22.



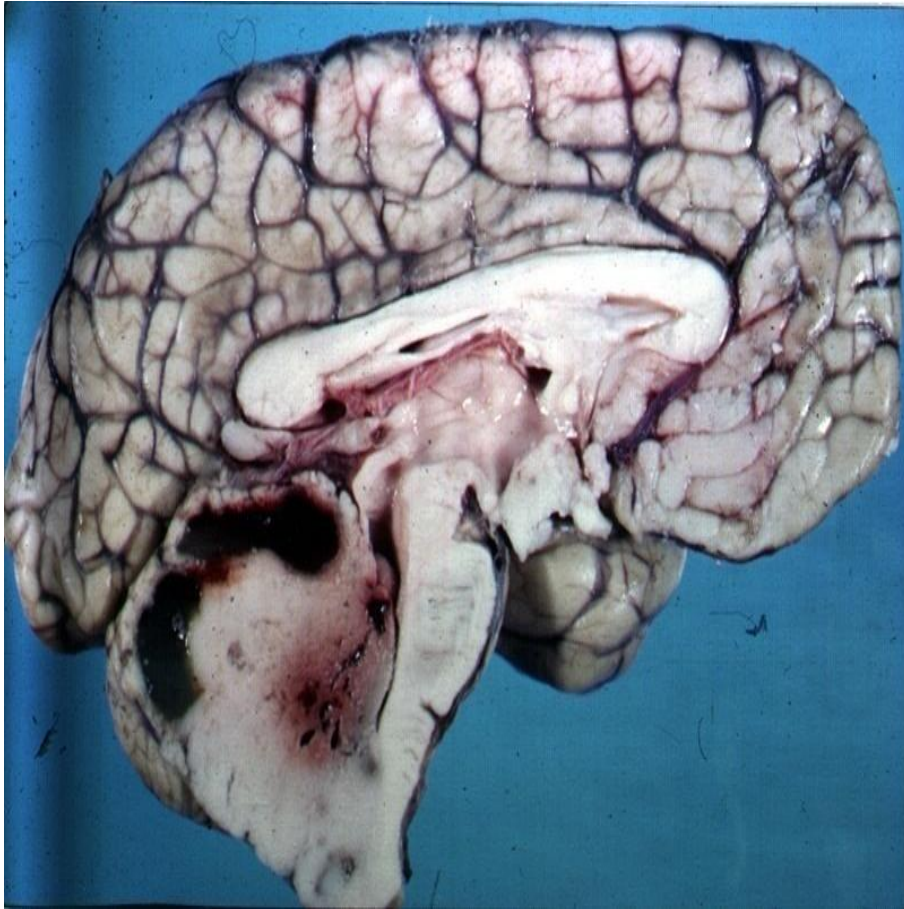
# ΟΓΚΟΙ ΕΜΒΡΥΪΚΟΙ

- 1. Μυελοβλάστωμα (WHO GRADE IV)
- 2. Ογκοι Κεντρικού Νευρικού Συστήματος αρχέγονοι νευροεξωδερμικής προέλευσης CNS PNET : CNS Νευροβλάστωμα, CNS Γαγγλιονευροβλάστωμα, Μυελοεπιθηλίωμα και Επενδυμοβλάστωμα. (WHO GRADE IV)
- 3. Ατυπιοι τερατοειδείς /ραβδοειδείς όγκοι (WHO GRADE IV)

# ΟΓΚΟΙ ΕΜΒΡΥΪΚΟΙ

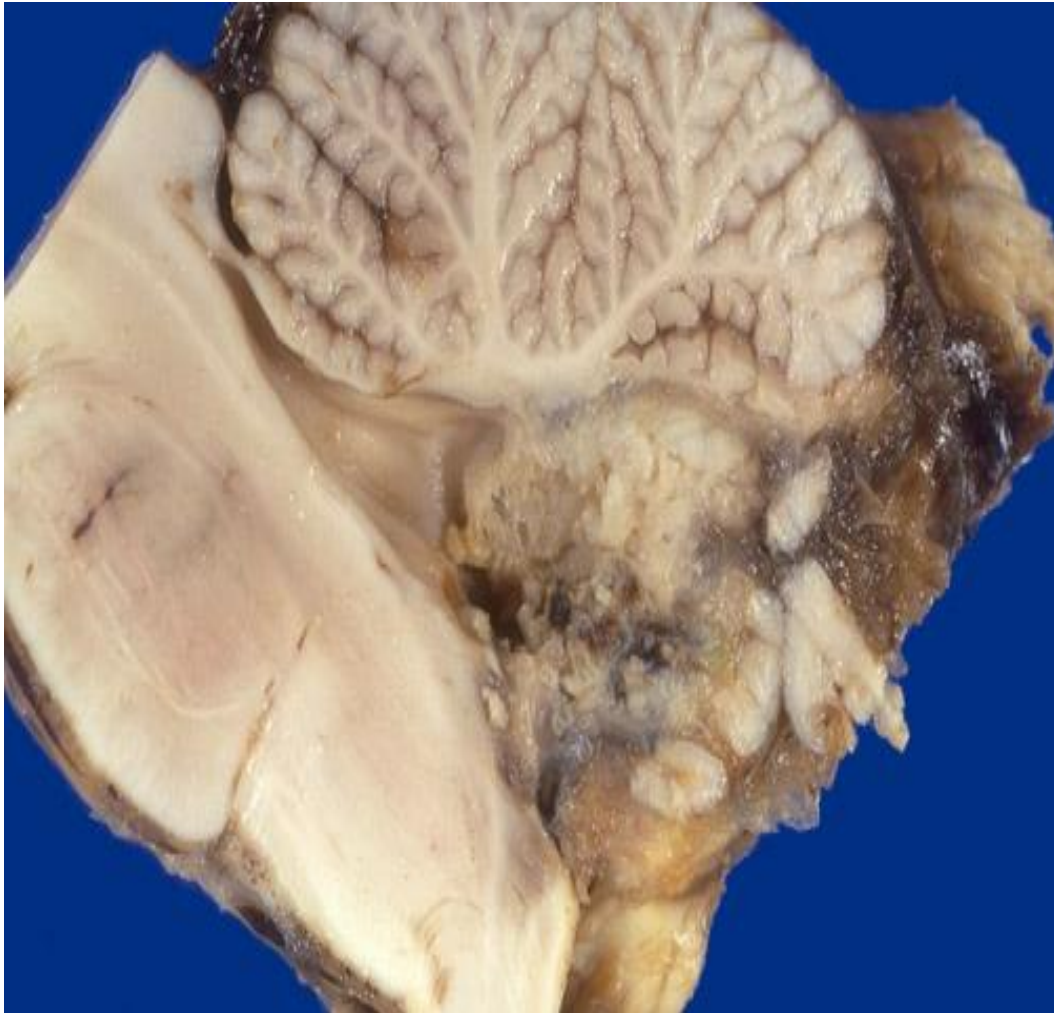
- Ορισμένοι όγκοι προέρχονται από κύτταρα του νευροεξωδέρματος τα οποία διατηρούν κυτταρικά χαρακτηριστικά αρχέγονων αδιαφοροποίητων κυττάρων και εκφράζουν ελάχιστα έως καθόλου τους φαινοτυπικούς δείκτες των ώριμων κυττάρων του νευρικού συστήματος.
- Ο πλέον συχνός όγκος από την κατηγορία αυτή είναι το **μυελοβλάστωμα**.

# Το μυελοβλάστωμα



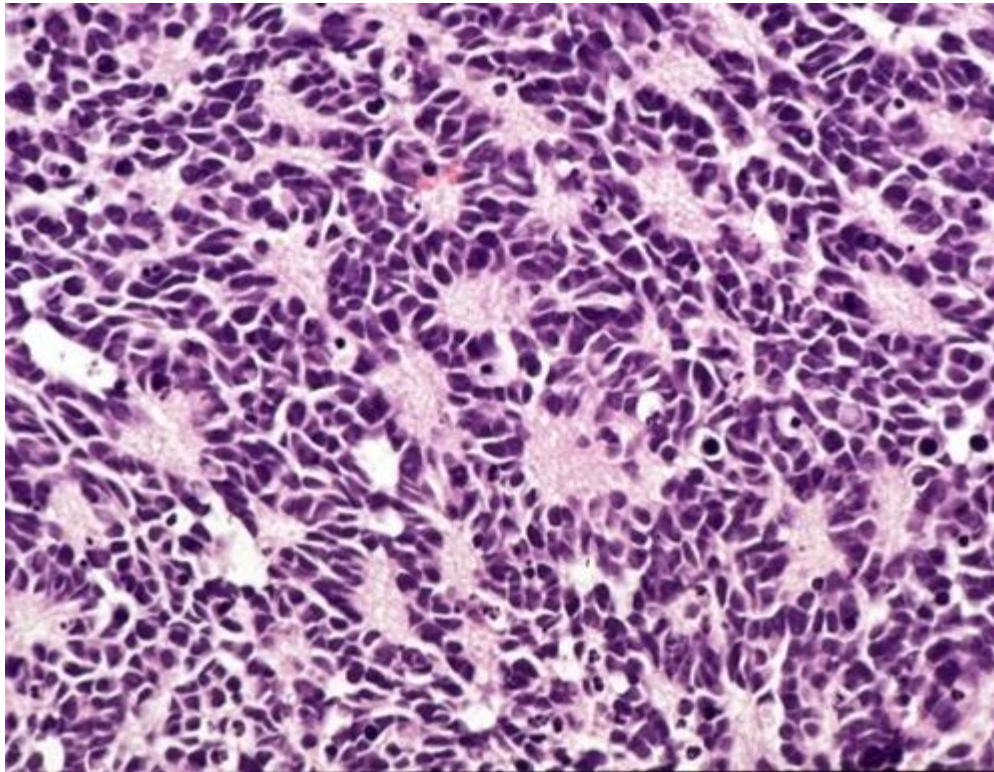
- Τα μυελοβλαστώματα είναι οι συχνότεροι όγκοι της παρεγκεφαλίδας στην παιδική ηλικία.
- Αποτελούν το ~20% όλων των ενδοκράνιων όγκων των παιδιών και το 40% όλων των όγκων του οπίσθιου βόθρου
- Αν και η εμφάνιση του όγκου κυρίως παρατηρείται γύρω στα 8 έτη ~30% των μυελοβλαστωμάτων μπορεί να εμφανισθεί στους ενήλικες

# Μυελοβλάστωμα (WHO GRADE IV)

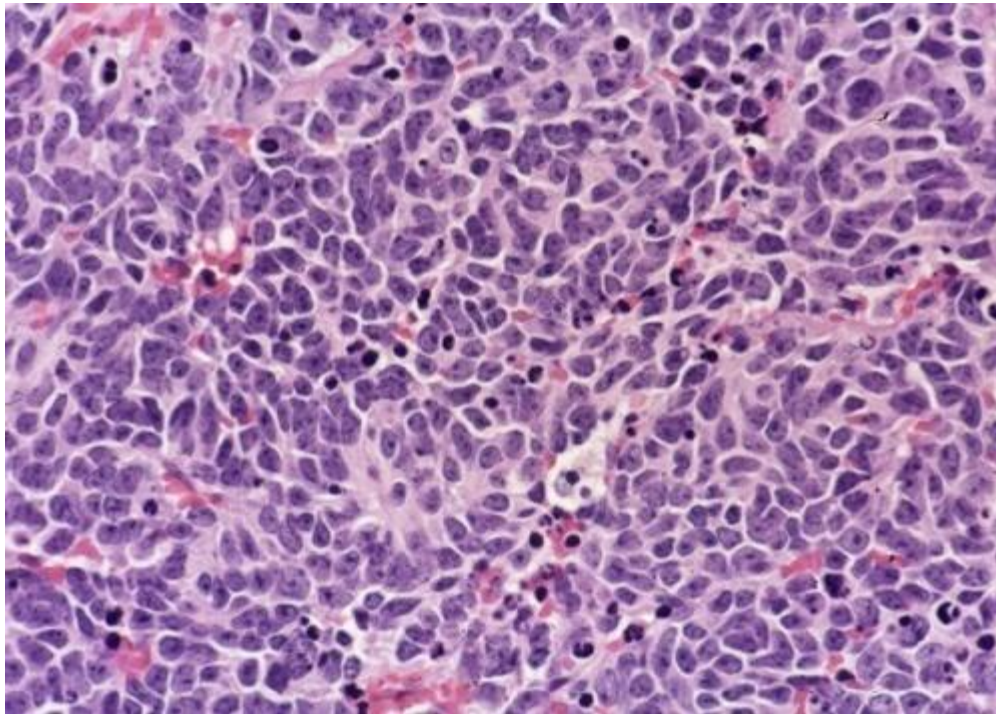


- Το μυελοβλάστωμα εμφανίζεται κυρίως στα παιδιά και αποτελεί το 20% των όγκων του εγκεφάλου στην παιδική ηλικία
- Μπορεί να εκφράζει δείκτες νευρώνων η γλοίας αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις είναι τελείως αδιαφοροποίητο

**Medulloblastoma: Homer-Wright rosettes**  
Rosettes are groups of tumor cells arranged in a circle around a fibrillary center.



# Medulloblastoma: "Small blue cell" tumor



Το μυελοβλάστωμα μπορεί να υποδιαιρεθεί σε 4 ομάδες :

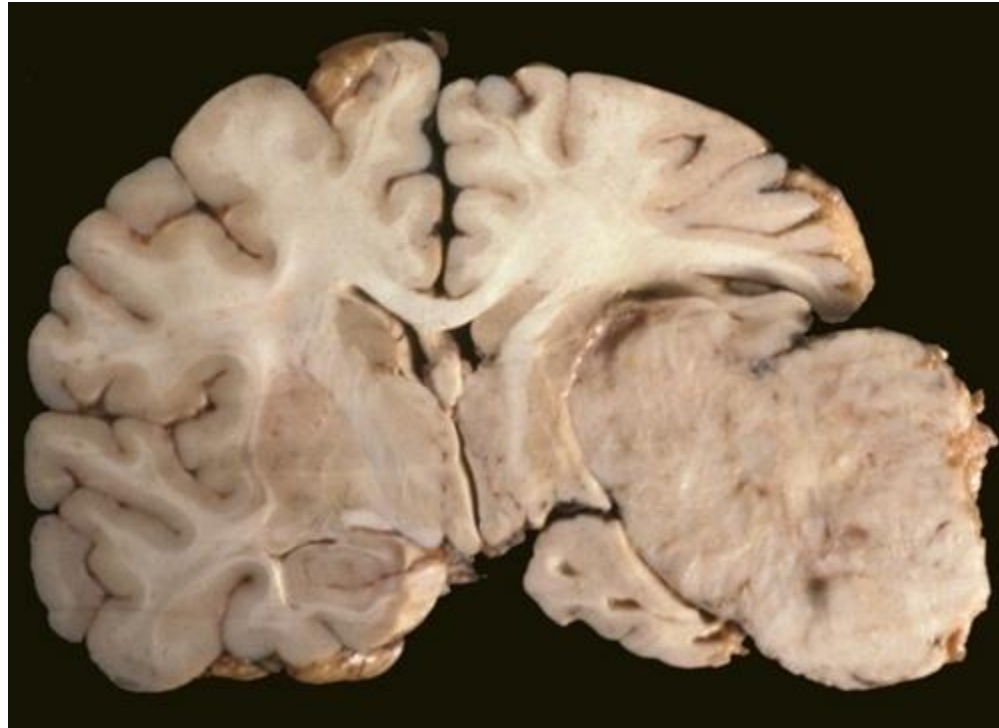
- Στις ομάδες **WNT**, **SHH**, ομάδα 3 και ομάδα 4
- Η SHH υποομάδα αποτελεί το 25-30% of MB
- Η WNT υποομάδα αποτελεί το 10-15% MB και έχει καλή πρόγνωση
- Η υποομάδα 3 έχει κακή πρόγνωση ενώ η 4 ενδιάμεση
- Το ισοχρωμόσωμα 17q είναι η πιο κοινή ανωμαλία στις ομάδες 3 και 4.
- Τα ισοχρωμοσώματα προκύπτουν από τον άτυπο διαχωρισμό του κεντρομεριδίου και καταλήγουν είτε σε διπλασιασμό του μικρού βραχίονα και έλλειψη του μεγάλου βραχίονα είτε σε διπλασιασμό του μεγάλου βραχίονα και έλλειψη του μικρού βραχίονα

# ΟΓΚΟΙ ΠΡΟΕΡΧΟΜΕΝΟΙ ΑΠΟ ΤΙΣ ΜΗΝΙΓΓΕΣ

- 1. Μηνιγγιώματα (WHO GRADE I, II ή III)
- 2. Μεσεγχυματικοί όγκοι μη προερχόμενοι από κύτταρα των μηνίγγων
- 3. Αιμαγγειοπενικύττωμα  
(WHO GRADE II ή III)
- 4. Μελανοκυτταρικοί όγκοι
- 5. Αιμαγγειοβλάστωμα (WHO GRADE I )



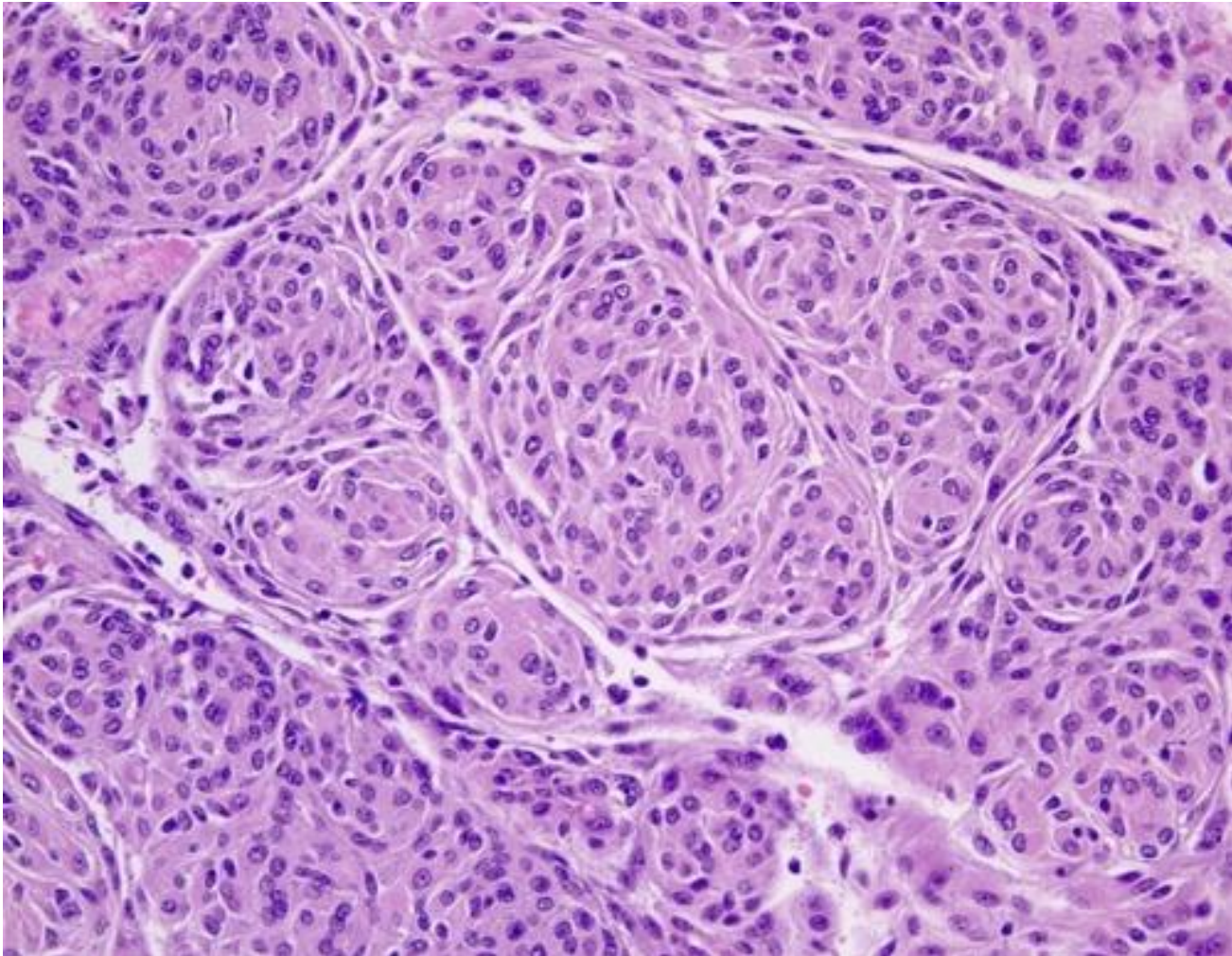
# ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ



# ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ



# ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ.



# ΟΓΚΟΙ ΑΠΟ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

- 1. Γερμίνωμα
- 2. Ώριμο τεράτωμα
- 3. Τερατωμα με κακοήθη εξαλλαγή
- 4. Όγκος λεκιθικού ασκού
- 5. Εμβρυϊκό καρκίνωμα
- 6. Χοριοκαρκίνωμα

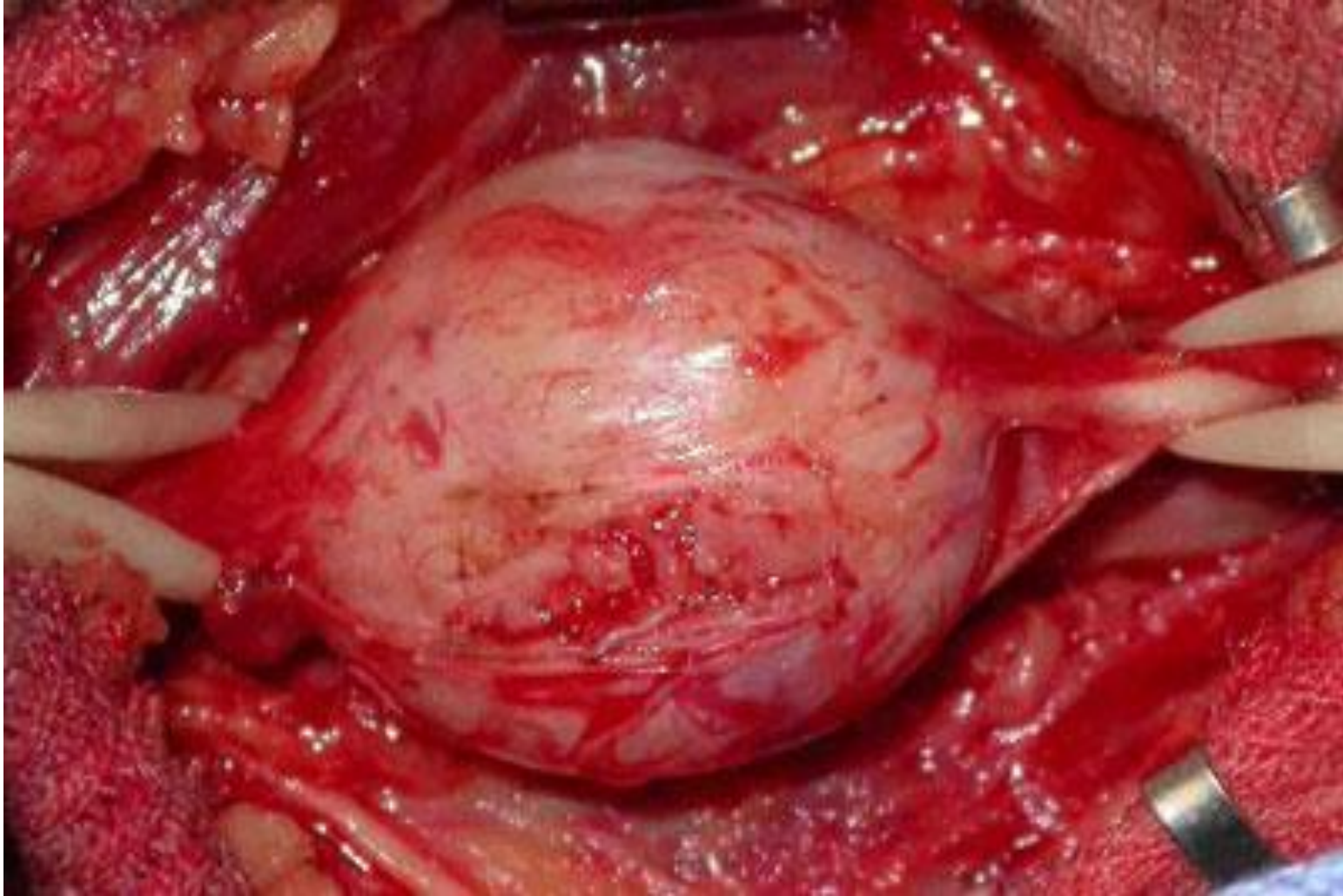
# ΟΓΚΟΙ ΚΡΑΝΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΠΟΝΔΥΛΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝ

- 1.Σβάννωμα (WHO GRADE I)
- 2.Νευροίνωμα (WHO GRADE I)
- 3.Περινεύρωμα (WHO GRADE I η II η III)
- 5.Κακοήθεις όγκοι της θήκης των περιφερικών νεύρων MPNST ( WHO GRADE II η II η III)

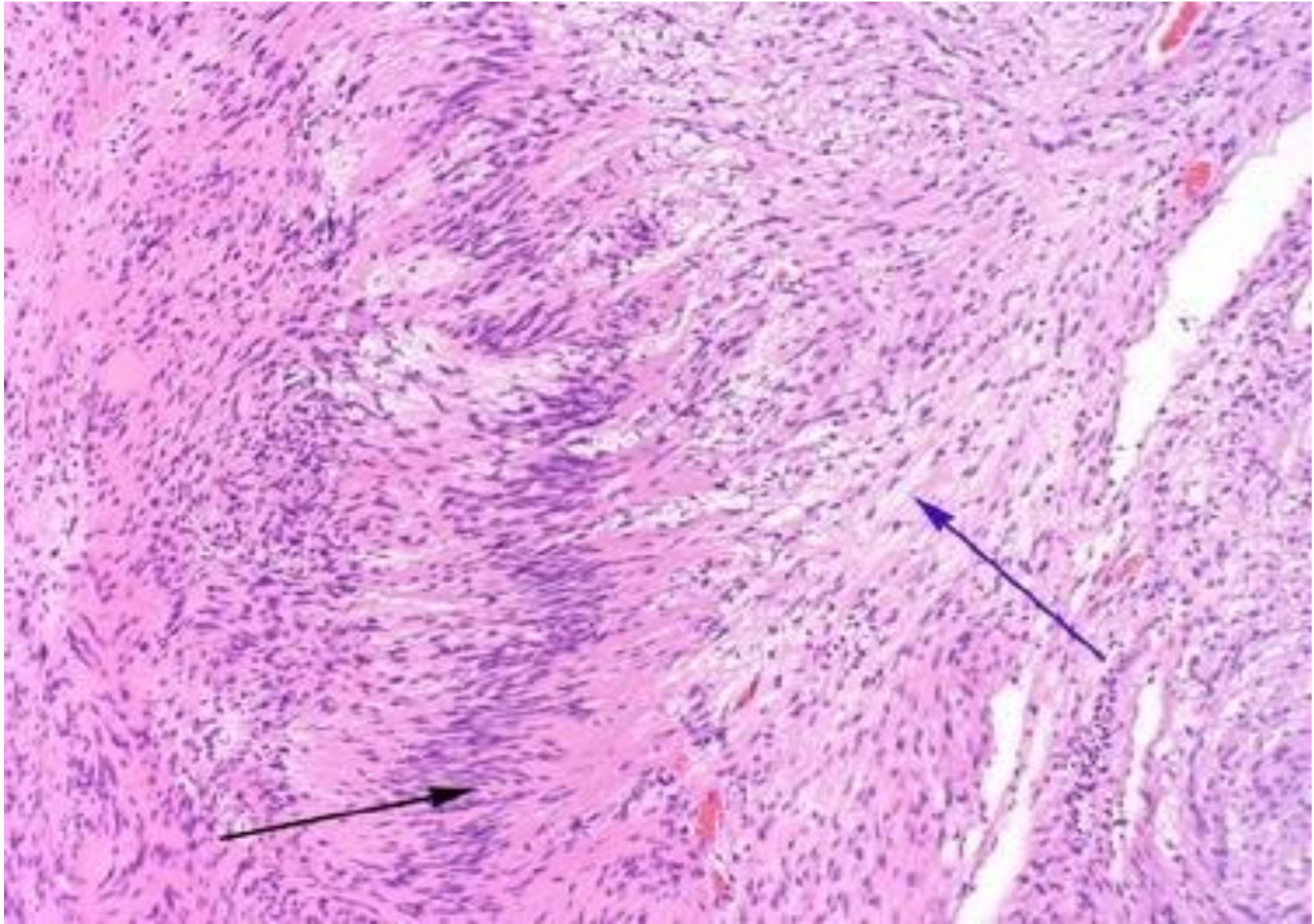
# ΎΣΒΑΝΝΩΜΑ



# ΎΣΒΑΝΝΩΜΑ



# ΣΒΑΝΝΩΜΑ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ





# ΟΓΚΟΙ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΤΟΥΡΚΙΚΟΥ ΕΦΙΠΠΙΟΥ

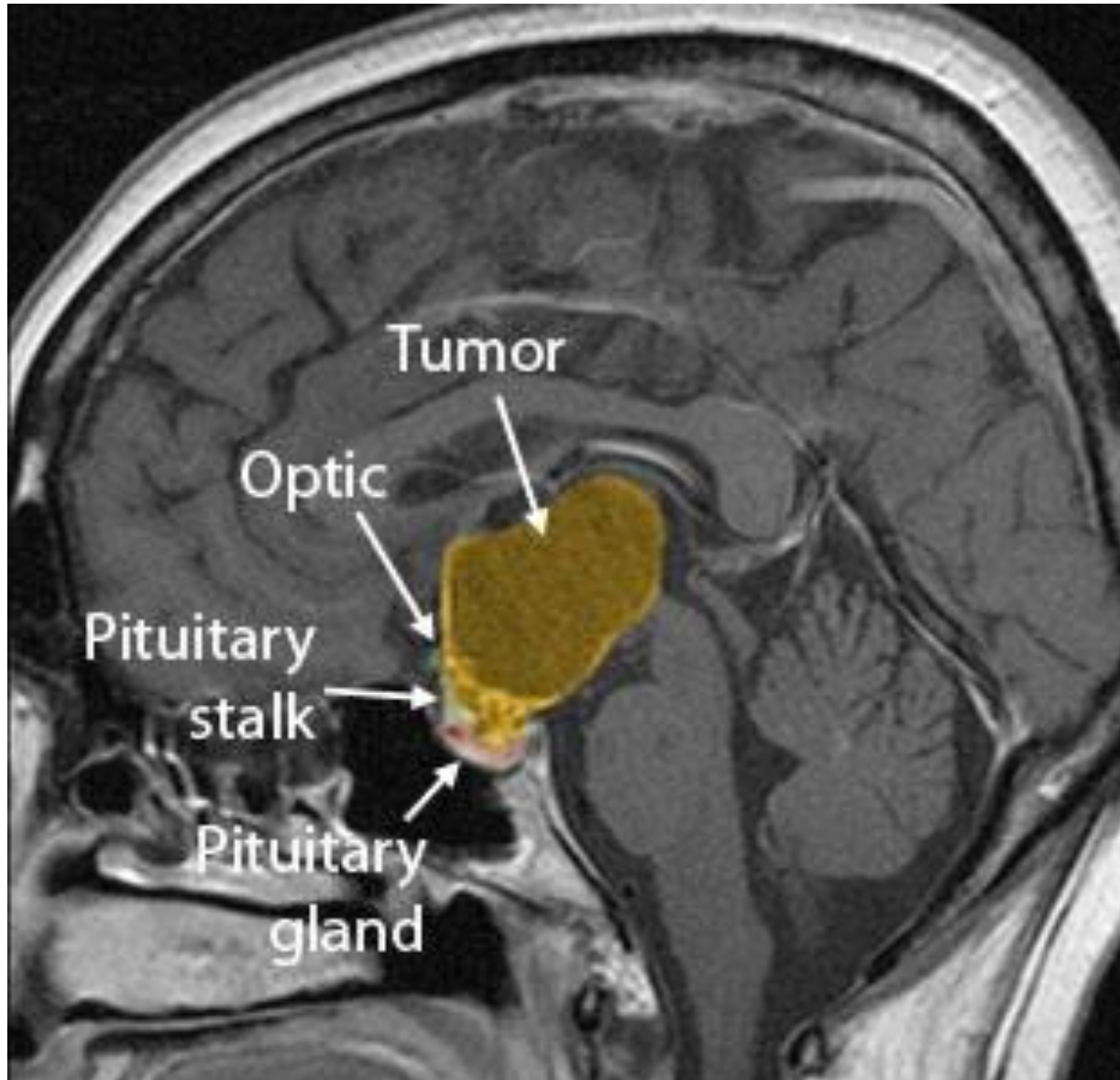
- 1. Κρανιοφαρυγγίωμα (WHO GRADE I)
- 2. Κοκκιοκυτταρικός όγκος της νευροϋπόφυσης (WHO GRADE I)
- 3. Υποφυσιοκύττωμα (WHO GRADE I)
- 4. Ατρακτοκυτταρικό Ογκοκύττωμα της αδενοϋπόφυσης (WHO GRADE I)

# Κρανιοφαρυγγίωμα (WHO GRADE I)



• Προέρχεται από υπολείμματα του θυλάκου του και σχηματίζει μάζα στην περιοχή του τουρκικού εφιππίου η οποία διαβρώνει το οστό και εκτείνεται στους γύρω ιστούς. Δύσκολο να αφαιρεθεί ..

# Κρανιοφαρυγγίωμα (WHO GRADE I)



# Κρανιοφαρυγγίωμα (WHO GRADE I)



