

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ, FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
„GEORGE EMIL PALADE” DIN TÎRGU MUREȘ

ȘCOALA DE STUDII DOCTORALE

REZUMAT SCURT- TEZĂ DE DOCTORAT

Studiul unor potențiali markeri prognostici în glioame

Doctorand **Sipos Tamás - Csaba**

Conducător de doctorat **Conf. Dr. Pap Zsuzsánna**

TÂRGU MUREȘ 2025



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ,
FARMACIE, ȘTIINȚE ȘI TEHNOLOGIE
„GEORGE EMIL PALADE”
DIN TÂRGU MUREȘ

Glioamele difuze reprezintă cele mai frecvente tumori maligne din cadrul sistemului nervos central, cuprind astrocitomul, oligodendrogliomul și glioblastomul. Glioblastomul este cea mai frecventă și cea mai agresivă tumoră din cadrul gliomelor difuze. Glioblastoamele pot fi subcategorizate în glioblastom IDH de tip wild respectiv glioblastom IDH mutant. Actual astrocitoamele sunt considerate prin definiție IDH mutante, astfel glioblastomul IDH mutant este denumit și astrocitom IDH mutant, grad 4, conform OMS SNC 2021. Caracterul infiltrativ al glioblastoamelor este influențat și de un micromediu tumoral alcătuit din mai multe componente, precum o rețea microvasculară complexă, ce se dezvoltă prin angiogeneză. Interacțiunile dintre celulele gliale atipice, celulele endoteliale și componentele matricei extracelulare contribuie la procesul de formare a acestor rețele vasculare. Rolul proteinelor matricei extracelulare în angiogeneza tumorală nu este încă pe deplin elucidată.

În acest studiu retrospectiv, desfășurat pe perioada 2014-2017, s-a selectat un lot alcătuit din 54 de pacienți, diagnosticați cu glioblastom, în cadrul Serviciului de Anatomie Patologică al Spitalului Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș. Scopul acestui studiu a fost de a determina profilele imunohistochemice cu ajutorul markerilor IDH1, ATRX, p53 și indicele Ki-67, în comparație cu densitatea microvasculară (evaluată prin CD34 și CD105) respectiv MMP-9 în glioblastoame. Rezultatele imunohistochemice au fost comparate ulterior cu datele clinicopatologice respectiv imagistice.

Studiind parametrii clinicopatologici, am observat că în cazuistica noastră incidența glioblastoamelor la bărbați a fost în proporție de 53.7%, majoritatea pacienților de sex masculin fiind cu vârsta sub 50 ani, tumorile dezvoltându-se mai ales în lobul frontal și în emisfera stângă. În contrast, la femei intervalul de vârstă cel mai frecvent afectat a fost între 50 și 65 ani, iar din punct de vedere al localizării glioblastoamele s-au dezvoltat predominant în lobul temporal și în emisfera dreaptă. Emisfera dreaptă a fost mai frecvent afectată la bolnavii sub 65 de ani, iar emisfera stângă la pacienții cu vârste de peste 65 de ani.

Majoritatea cazurilor studiate au prezentat un imunofenotip IDH1, ATRX și p53 de tip wild, precum și un indice de proliferare Ki-67 peste 20%. Aproape toate glioblastoamele IDH1 mutante au fost, de asemenea, ATRX mutante. Peste 90% dintre glioblastoamele dezvoltate la femei au fost ATRX de tip wild, și s-a observat o asociere semnificativă statistic între sexul pacienților și statusul mutațional ATRX. Valori ale indicelui Ki-67 mai mari de 20% au fost observate mai frecvent la pacienții cu vârsta sub 50 de ani, la femei, în glioblastoamele dezvoltate în lobul temporal și în emisfera stângă. Cazurile ATRX mutante și IDH1 de tip wild au fost mai frecvente sub 50 ani, în lobul frontal, în rândul bărbaților, indiferent de lateralitate.

Evaluarea angiogenezei prin densitatea microvasculară a glioblastoamelor a fost determinată prin cuantificarea histologică a expresiei markerilor CD34, respectiv CD105, în corelație cu indicele de proliferare Ki-67 și cu statusul mutațional IDH1, ATRX și p53. Valoarea medie DMV-CD34 a fost de 4.13% în comparație cu DMV-CD105 care a fost de 3.76%, cu mențiunea că cea mai mare valoare (19.32%) de densitate microvasculară măsurată s-a observat în cazul markerului CD105. Nu am putut demonstra diferențe statistic semnificative între valorile DMV-CD34 și DMV-CD105 în glioblastoame, dar densitatea microvasculară este semnificativ mai mare în glioblastoame comparativ cu densitatea microvasculară a țesutului nervos normal. Majoritatea pacienților cu vârsta de peste 65 de ani au înregistrat valori DMV-CD34 sub 2%, iar glioblastoamele cu valori peste 5% s-au dezvoltat mai frecvent la pacienți sub 50 de ani. Cele mai mari valori DMV-CD34 au fost înregistrate în lobul temporal și în emisfera dreaptă, între 50-65 ani, la sexul feminin, iar cele mai mari valori de DMV-CD105 au fost măsurate în glioblastoamele localizate în lobul frontal, în emisfera dreaptă, la categoria de vârstă de sub 50 de ani și în rândul femeilor.

Glioblastoamele IDH1 mutante prezintă o densitate microvasculară mai abundentă și prolifică în comparație cu glioblastoamele cu profil molecular IDH de tip wild. Cazurile cu cele mai mari densități microvasculare prin CD105 au fost glioblastoame IDH1 de tip wild, iar cea mai mare valoare DMV-CD34 a fost observată la un glioblastom IDH1 mutant. Cele mai ridicate valori de DMV-CD34, cât și de DMV-CD105 au fost înregistrate la pacienții cu glioblastoame p53 wild-type. Valori ale indicelui Ki-67 de peste 20% s-au asociat mai frecvent cu o DMV-CD34 mai mare, iar valorile indicelui Ki-67 sub 5% s-au asociat mai ales cu o DMV-CD105 mai accentuată. Nu s-a observat nicio asociere statistic semnificativă între statusul

mutațional IDH1, ATRX, p53 sau indicele Ki-67 și densitatea microvasculară măsurată prin CD34 sau CD105. Imunoexpresia MMP-9 a fost prezentă în 54.5% dintre glioblastoamele examinate. Imunoexpresia MMP-9 în glioblastoamele studiate a devenit mai pronunțată odată cu creșterea vârstei. Cazurile MMP-9 pozitive au fost predominant prezente în rândul femeilor, s-au dezvoltat mai frecvent în lobul temporal și în emisfera dreaptă.

Majoritatea glioblastoamelor IDH1 de tip wild au fost MMP-9 pozitive, în contrast cu glioblastoamele IDH1 mutante, unde imunoexpresia MMP-9 a fost semnificativ mai scăzută. În glioblastoamele ATRX de tip wild prezența imunoexpresiei MMP-9 a fost de peste 50%. Conform rezultatelor noastre, pierderea mutației ATRX nu a afectat imunoexpresia MMP-9. În glioblastoamele p53 mutante, imunoexpresia MMP-9 a fost absentă în majoritatea cazurilor, iar cazurile MMP-9 pozitive au fost observate mai frecvent la glioblastoamele p53 de tip wild. Odată cu creșterea indicelui Ki-67, frecvența imunoexpresiei MMP-9 a fost în scădere. În glioblastoamele cu imunoexpresie MMP-9 scăzută sau absentă am observat mai frecvent valori mai mari ale DMV-CD34.

Prelucrând parametrii imagistici, am constatat că diametrul mediu tumoral a fost de 4.63 cm. Peste 60% din glioblastoame prezintă diametre mai mici de 5 cm, aceste tumori afectând mai frecvent bărbații, având în vedere că am observat o asociere statistic semnificativă între dimensiunea tumorii și sexul pacienților. Volumul median tumoral a fost de 45.6 cm³. Volumul tumoral a fost mai mare în cazul glioblastoamelor localizate în lobul frontal, în emisfera stângă, în glioblastoame cu profil imunohistochimic IDH1 și p53 mutant, cu un indice Ki-67 mai mare de 20%, și imunoexpresie MMP-9 absentă. Nu s-a observat nicio corelație statistic semnificativă între volumul tumoral și densitatea microvasculară măsurată prin CD34 sau CD105, totuși coeficientul de corelație sugerează o corelație pozitivă cu DMV-CD34 și o corelație negativă cu DMV-CD105.

Edemul peritumoral mai extins a fost mai frecvent la femei, la pacienții cu vârste între 50-65 de ani, la tumorile dezvoltate mai frecvent în lobul temporal și parietal și în emisfera dreaptă, dar fără vreo asociere statistic semnificativă între grosimea edemului peritumoral și parametrii clinicopatologici sau profilul imunohistochimic studiat. În majoritatea cazurilor s-au observat margini rotunjite ale edemului peritumoral. În schimb, edemul cu contururi neregulate a fost mai frecvent în lobul temporal și în emisfera dreaptă. Emisfera stângă a prezentat mai multe cazuri de edem cu margini rotunjite. A fost descrisă o asociere semnificativă statistic între lateralitate și morfologia edemului. Valoarea mediană a DMV-CD34 a fost mai mare în glioblastoamele cu edem peritumoral neregulat, în timp ce DMV-CD105 a prezentat valori mediane mai mari în glioblastoamele asociate cu contur regulat al edemului.

Glioblastoamele IDH1, p53 și ATRX mutante au prezentat o deviere mai pronunțată de la linia mediană. Cazurile cu indice Ki-67 mai mare de 20% și MMP-9-negative se caracterizează printr-o deviație mai severă a liniei mediane. A fost observată o asociere statistic semnificativă între mutația ATRX și deviația de la linia mediană. Nu a fost găsită o corelație statistic semnificativă între deviația de la linia mediană și valorile mediane ale DMV-CD34 sau DMV-CD105, totuși a fost observată o corelație negativă între gradul de deviere și DMV-CD105, și o corelație pozitivă cu DMV-CD34. În comparație cu datele imagistice și cu rezultatele imunohistochimice, am observat că valorile mediane ale DMV-CD34 și DMV-CD105 au fost mai mari în cazurile cu edem peritumoral extins în emisfera controlaterală.

Pe baza rezultatelor statistice, acest studiu nu a demonstrat o corelație între localizarea tumorii și volumul tumorii, dimensiunea edemului peritumoral sau deviația liniei mediane. Nu a fost găsită o corelație statistic semnificativă între volumul tumorii și edemul peritumoral sau volumul tumorii și deviația liniei mediane. Cu toate acestea, a fost observată o corelație pozitivă între edemul peritumoral și deviația liniei mediane.

Referitor la originalitatea tezei putem aminti că acest studiu s-a bazat pe un panel imunohistochimic dezvoltat în jurul angiogenezei cu implicarea matricei extracelulare în comparație cu datele imagistice și profilul imunohistochimic uzual în cazul glioblastoamelor, obiectivul principal fiind determinarea unui profil imunohistochimic cu potențial impact în prognosticul glioblastoamelor în corelație cu diferite proprietăți imagistice studiate.