

# FORTBILDUNG

Revidierte Klassifikation der ZNS-Tumore 2016

## Implikationen für das neuro-onkologische Management der häufigsten Gliome

Im Jahr 2016 wurde die revidierte Fassung der WHO-Klassifikation der ZNS-Tumoren publiziert. Deren wichtigste Änderungen sind in einer frei zugänglichen Publikation zusammengefasst (1). Erstmals werden die wichtigsten molekularen Aberrationen zusammen mit der Histopathologie («integrierte Diagnose») kombiniert, um ZNS-Tumoren zu klassifizieren (2).

**+** En 2016, la version révisée de la classification OMS des tumeurs du système nerveux central a été publiée dont les principaux changements sont résumés dans une publication librement accessible (1). Pour la première fois, les principales aberrations moléculaires sont combinés pour classer les tumeurs du SNC avec l'histopathologie («diagnostics intégrés») (2).

Aufgrund der starken prognostischen und teils prädiktiven Wertigkeit der molekularen Marker hilft diese Klassifikation dem klinisch tätigen Neuro-Onkologen bei der Auswahl der adäquaten Therapiestrategie und ist die Grundlage zur Planung klinischer Studien (3). Gleichsam minimiert die neue Klassifikation die bekannte Unsicherheit bei der Differenzierung von WHO-Grad II und WHO-Grad-III Gliomen und die Abgrenzung von Oligodendrogliomen, den ehemaligen oligoastrozytären Mischtumoren und Astrozytomen (4).

Die Klassifikation hat den Anspruch einer weltweiten Gültigkeit, so dass nur die wichtigsten Marker (Kodeletion der Chromosomen 1p und 19q (Kodeletion 1p/19q) und Mutationen in den Isocitratdehydrogenasegenen 1 und 2 (IDH 1/2)) zur Klassifizierung diffuser Gliome und Glioblastome herangezogen werden. Sofern diese Marker nicht verfügbar sind, werden die Gliome als «nicht weiter spezifiziert» (not otherwise specified, NOS) bezeichnet.



PD Dr. med.  
Thomas  
Hundsberger  
St. Gallen



Dr. med. Marie-  
Claire Desax  
St. Gallen



PD Dr. med.  
Patrick Roth  
Zürich

Nicht selten ist die Diagnose von diffusen Gliomen basierend auf rein morphologischen Kriterien erschwert. Dies liegt einerseits an der geringen Zellularität insbesondere von Gliomen niedriger Malignität und andererseits an dem gelegentlichen Wachstum in eloquenten Hirnregionen oder im Hirnstamm. In diesem Fall ist die neurochirurgische Resektabilität eingeschränkt und es sind meist nur Biopsien möglich, die mitunter nicht diagnostisches Gewebe liefern (z.B. reaktive Gliose, nekrotisches Material) oder nicht repräsentativ für den klinischen oder radiologischen Verlauf der Erkrankung sind. In dieser Situation kann durch die diagnostischen molekularen Marker (z. B. IDH 1/2- Mutationen) ein diffuses Gliom identifiziert oder bei mittelliniennahen Gliomen durch den Nachweis einer Mutation im Histon 3 Gen (H3F3A) einem WHO-Grad IV zugeordnet werden (Abb. 1).

Bei der Beurteilung des neuropathologischen Befundes sollte darauf geachtet werden, dass sich die initiale histopathologische Diagnose

durch die molekularen Analysen, die meist erst später verfügbar sind, im Rahmen der integrierten Diagnose, die alle Parameter einschließt, ändern kann. Gleichwohl liefern bereits immunhistochemische Untersuchungen wichtige diagnostische Hinweise (z.B. der immunhistochemische Nachweis einer IDH1 R132H Mutation). Beispielhaft zeigt Tabelle 1 den idealen neuropathologischen Befund zweier Gliome.

### Umschriebene Gliome

Nicht-IDH-mutierte, fokal wachsende Gliome mit BRAF-Mutationen (BRAF V600E; pleomorphe Xantoastrozytome) oder BRAF-Fusionen (KIAA1549-BRAF; pilozytische Astrozytome) und subependymale Riesenzellastrozytome (Mutationen der Tuberöse Sklerose Gene 1 und 2 (TSC1 und 2)) werden klar unterschieden. Einen Überblick über die integrierte Diagnose der diffusen Gliome gibt Abbildung 1.

### Diffuse Gliome

Diese Kategorie umfasst diffus wachsende Gliome des WHO-Grads II–IV und diffuse Gliome des Kindesalters. Letztere werden aufgrund charakteristischer Mutationen im Histon H3 Gen als neue Entität (H3 K27M-mutierte, diffuse Mittelliniengliome) bezeichnet.

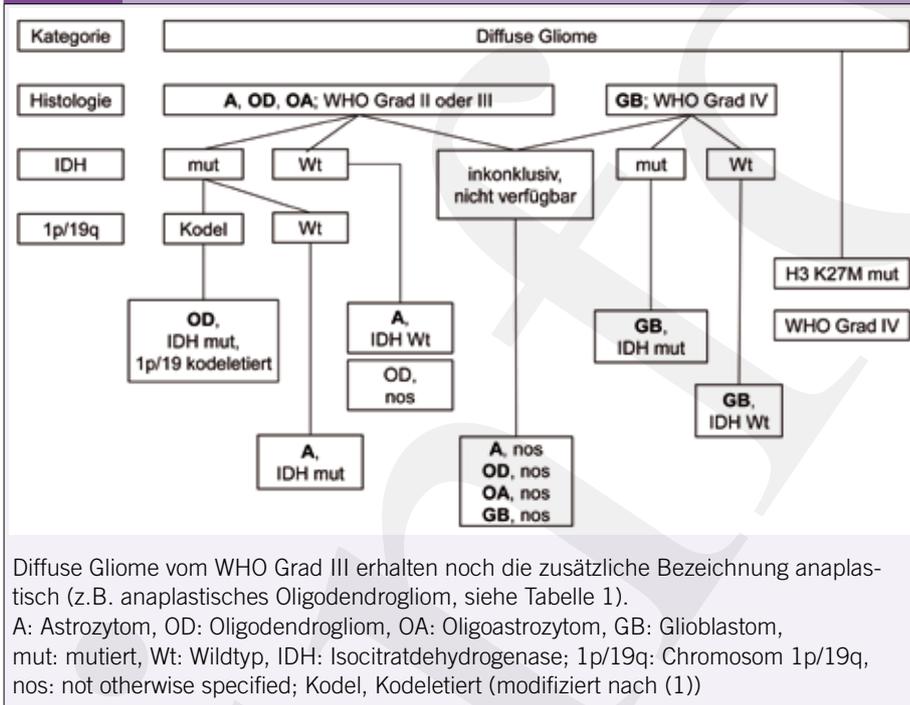
### IDH-Mutationen

Somatische, heterozygote Mutationen im IDH1- oder IDH2- Gen lassen sich in ca. 75% der diffusen Gliome vom WHO-Grad II und WHO-Grad III nachweisen (5). Wesentlich seltener (5% der Fälle) kommen sie in Glioblastomen vor (6) und sind dann Marker eines sekundären Glioblastoms. 90% der Mutationen finden sich im IDH1 Gen, entsprechend seltener im IDH2 Gen. Die Mutationen sind sonst nur bei der akuten myeloischen Leukämie bekannt. Aufgrund der weiten Verbreitung von IDH-Mutationen in diffusen Gliomen wird diese Veränderung als ein sehr frühes Ereignis in der Onkogenese dieser Tumoren angenommen. Als metabolisches Enzym des Krebszyklus katalysiert IDH den NADPH-abhängigen Umbau von Isocitrat zu  $\alpha$ -Ketoglutarat. Heterozygote Mutationen im IDH-Gen führen zu Bildung von Heterodimeren mit einer deut-

lich verminderten normalen Enzymaktivität. Allerdings entsteht durch eine aberrante Katalyse von  $\alpha$ -Ketoglutarat zu 2-Hydroxyglutarat ein Onkometabolit, der die epigenetische,  $\alpha$ -Ketoglutarat-abhängige Modifikation der DNA stört (3). Auf dieser Basis entsteht der sogenannte «Glioma CpG island methylator phenotype» (G-CIMP) mit besserer Prognose (7,8).

Die häufigsten IDH-Mutationen führen zum Aminosäureaustausch von Arginin zu Histidin im Kodon 132 (R132H) des IDH1-Gens und zum Arginin zu Lysin Austausch im IDH2-Gen des Kodons 172 (R172K). Für die häufigste IDH1-Mutation ist ein Antikörper verfügbar, der für diagnostische Zwecke eingesetzt werden kann. Mutationen ausserhalb dieses Kodons oder im IDH2-Gen lassen sich nur durch Sequenzierung erfassen. Sofern die Immunhistochemie für mutiertes IDH R132H negativ ausfällt, kann also nicht zwangsläufig von einer Wildtyp-Situation ausgegangen werden. Allerdings lassen sich immunhistochemisch 90% der IDH-Mutationen detektieren, was die Diagnostik für nicht spezialisierte Zentren erheblich erleichtert.

**ABB. 1 Charakterisierung der diffusen Gliome mittels integrierter Diagnose**



TAB. 1A	Beispiel einer integrierten Diagnose eines Oligodendroglioms WHO Grad III	
Histologie	Anaplastisches Oligoastrozytom	
WHO Grad	III	
Immunhistochemie	IDH1 R132H nicht nachweisbar; ATRX-Expression erhalten;	
Fluoreszenz in-situ Hybridisierung	Kodeletion 1p/19q	
Molekulargenetik	IDH2 Kodon 172 Mutation	
<b>Integrierte Diagnose</b>	<b>Anaplastisches Oligodendrogliom; IDH mutiert, Kodeletion 1p/19q</b>	

TAB. 1B	Beispiel einer integrierten Diagnose anhand eines Glioblastoms	
Histologie	Glioblastom	
WHO Grad	IV	
Immunhistochemie	IDH1 R132H nachweisbar	
Pyrosequenzierung	MGMT-Promotor Methylierung >25%	
Molekulargenetik	TERT-Promoter Mutation	
<b>Integrierte Diagnose</b>	<b>Glioblastom, IDH mutiert</b>	

### Kodeletion der Chromosomen 1p/19q

Der kombinierte Verlust des kurzen Armes von Chromosom 1 (1p) und des langen Armes von Chromosom 19 (19q) ist ein charakteristischer Marker für oligodendrogliale Gliome (9). Durch den Verlust eines Hybridchromosomes infolge einer unbalancierten genomischen Translokation t(1;19)(q10;p10) entsteht die Heterozygotie der Chromosomen 1p/19q (LOH, loss of heterozygosity). 1p/19q kodeletierte Gliome haben eine bessere Prognose als nicht-kodeletierte und sprechen in der Regel gut auf eine Radio-und/oder Chemotherapie an (10, 11). In der Gruppe der WHO Grad III-Gliome ist die Kodeletion 1p/19q prädiktiv für das Ansprechen auf eine Polychemotherapie mit Procarbazin, Lomustin und Vincristin (PCV) vor oder nach einer Radiotherapie (10, 11). Der kombinierte Nachweis einer IDH-Mutation in Kombination mit einer Kodeletion 1p/19q definiert oligodendrogliale Gliome der WHO-Grade II und III, auch wenn eine astrozytäre oder oligoastrozytäre histomorphologische Tumorzellpopulation nachweisbar ist. In dieser Situation ist unter diagnostischen, prognostischen und therapeutischen Gesichtspunkten die Molekularpathologie entscheidend für die Klassifikation und das neuro-onkologische Management (12).

### Histon H3 Mutationen

Lysin zu Methionin Mutationen im Kodon 27 des H3F3A oder HIST1H3B/C Gen sind charakteristisch für mittellinien-nahe, diffuse Gliome, die insbesondere bei Kindern vorkommen (13). H3 K27M-mutierte Gliome wachsen im Rückenmark, im Hirnstamm, im Pons und im Thalamus und stellen in der WHO-Klassifikation eine eigene Entität dar. Seltener sind sie auch im Erwachsenenalter zu finden. Der Nachweis dieser Mutation definiert einen WHO Grad IV-Tumor mit schlechter Prognose und einer medianen Überlebensrate von weniger als einem Jahr (14). Da Gliome im Hirnstamm/Rückenmark oder anderen tiefen Strukturen des Gehirns chirurgisch nur eingeschränkt zugänglich sind und histologisch falsch negative Befunde vorliegen können, kann der molekulargenetische Nachweis einer Histon H3-Mutation, für den nur wenig Gewebe vorhanden sein muss, die Diagnose ermöglichen.

### Zusammenfassung

Die Integration der wichtigsten und häufigsten molekularen Aberrationen der ZNS-Tumoren, insbesondere der Gliome, verbessert die diagnostische Sicherheit und liefert entscheidende Hinweise zur prognostischen und/oder prädiktiven Einschätzung. Dabei stellt die

Auswahl dieser Marker nur einen dynamischen Basissatz dar, der durch weitere (noch) nicht für die WHO-Klassifikation relevante molekulare Marker ergänzt werden kann (15, 16). Beispielsweise ist die fehlende Expression des Genproduktes von ATRX (alpha-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked) ein wichtiger immunhistochemischer Marker für astrozytäre Gliome, da ATRX-Mutationen und eine Kodeletion der Chromosomen 1p/19q nicht gleichzeitig auftreten (17). ATRX ist ein prognostisch relevanter Marker, da IDH-mutierte Astrozytome mit ATRX-Verlust eine bessere Prognose haben als ATRX-Wildtyp Astrozytome (17).

Hohe Aktivität der Telomerase reversen Transkriptase (TERT) lässt sich in vielen Tumoren, inklusive Glioblastomen, nachweisen (18). 86% der Glioblastome weisen TERT-Promoter Mutationen auf. Mutationen im TERT-Promoter sind mit einer erhöhten Telomerase-Aktivität und Verlängerung der Telomere assoziiert (19). Interessant ist, dass sich TERT-Promoter Mutationen sowohl in Glioblastomen, als auch in WHO Grad II Gliomen finden. Das Auftreten einer TERT-Promoter-Mutation in Kombination mit einer IDH-Mutation und einer Kodeletion 1p/19q ist mit einer besseren Prognose bei WHO-Grad II-Gliomen verbunden (15, 16). Finden sich die TERT-Promoter-Mutationen isoliert, ist von einer schlechten Prognose im Sinne eines Glioblastoms auszugehen. TERT-Promoter-Mutationen scheinen somit für die Entstehung von Hirntumoren wichtig zu sein, ihre prognostische Bedeutung erhält ihr Nachweis jedoch nur im erweiterten molekularen Kontext.

**PDDr. med. Thomas Hundsberger<sup>1,2</sup>**

**Dr. med. Marie-Claire Desax<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Klinik für Neurologie und <sup>2</sup>Klinik für Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital Rorschacher Str. 95, 9007 St. Gallen  
thomas.hundsberger@kssg.ch

**PDDr. med. Patrick Roth**

Klinik für Neurologie UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich

**Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Take-Home Message

- ◆ Die revidierte Klassifikation der ZNS-Tumoren kombiniert neu histomorphologische und molekulargenetische Charakteristika der diffusen Gliome zu einer integrierten Diagnose
- ◆ IDH- und Histon H3-Mutationen, BRAF-Aberrationen und die Kodeletion 1p/19q sind die wichtigsten molekularen Parameter bei der Charakterisierung der diffusen und fokalen Gliome
- ◆ Molekulare Marker haben sowohl diagnostische (IDH-Status, H3 K27M), prognostische (IDH-Status) und teilweise prädiktive (Kodeletion 1p/19q; BRAF V600E Mutationen) Relevanz
- ◆ Fakultative molekulare Parameter (TERT-Promoter-Mutationen, ATRX-Mutationen) unterstützen die diagnostische und prognostische Relevanz der revidierten WHO-Klassifikation

#### Messages à retenir

- ◆ La classification révisée des tumeurs du système nerveux central combine les caractéristiques histomorphologiques et génétiques moléculaires des gliomes diffus dans un diagnostic intégré
- ◆ Les mutations IDH et histone H3, les aberrations BRAF et la codéletion 1p/19q sont les paramètres moléculaires les plus importants dans la caractérisation des gliomes diffus et focaux
- ◆ Les marqueurs moléculaires ont à la fois une importance diagnostique (état IDH, H3 K27M), pronostique (état IDH) et en partie prédictive (codéletion 1p/19q; mutations BRAF V600E)
- ◆ Des paramètres moléculaires optionnels (mutations du promoteur TERT, mutations ATRX) confirment la pertinence diagnostique et pronostique de la classification de l'OMS révisé

**Literatur:**

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, u. a. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 131(6), 803–820 (2016).
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, u. a. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 114(2), 97–109 (2007).
3. Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi ME, Reifenberger G, Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice: A new horizon. *Lancet Oncol.* 14(9), 370–379 (2013).
4. van den Bent MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective. *Acta Neuropathol.* 120(3), 297–304 (2010).
5. Kloosterhof NK, Bralten LBC, Dubbink HJ, French PJ, van den Bent MJ. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations: A fundamentally new understanding of diffuse glioma? *Lancet Oncol.* 12(1), 83–91 (2011).
6. Hai Yan, M.D., Ph.D., D. Williams Parsons, M.D., Ph.D., Genglin Jin, Ph.D., Roger McLendon, M.D., B. Ahmed Rasheed, Ph.D., Weishi Yuan, Ph.D., Ivan Kos, Ph.D., Ines Batinic-Haberle, Ph.D., Siân Jones PD, Gregory J. Riggins, M.D., Ph.D., Henry Friedman, M.D., Allan Friedman, M.D., David Reardon, M.D., James Herndon, Ph.D., Kenneth W. Kinzler, Ph.D., Victor E. Velculescu, M.D., Ph.D., Bert Vogelstein, M.D., and Darell D. Bigner, M.D. PD. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *N. Engl. J. Med.* 360(8), 765–773 (2009).
7. Van Den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, u. a. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: A report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clin. Cancer Res.* 16(5), 1597–1604 (2010).
8. Wick W, Meisner C, Hentschel B, u. a. Prognostic or predictive value of MGMT promoter methylation in gliomas depends on IDH1 mutation. *Neurology.* 81(17), 1515–1522 (2013).
9. Jenkins RB, Blair H, Ballman K V., u. a. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res.* 66(20), 9852–9861 (2006).
10. Cairncross G, Wang M, Shaw E, u. a. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: Long-term results of RTOG 9402. *J. Clin. Oncol.* 31(3), 337–343 (2013).
11. Van Den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJB, u. a. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: Long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J. Clin. Oncol.* 31(3), 344–350 (2013).
12. Roth P, Wick W, Weller M. Anaplastic oligodendroglioma: A new treatment paradigm and current controversies. *Curr. Treat. Options Oncol.* 14(4), 505–513 (2013).
13. Wu G, Broniscer A, McEachron TA, u. a. Somatic histone H3 alterations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas and non-brainstem glioblastomas. *Nat. Genet.* 44(3), 251–253 (2012).
14. Castel D, Philippe C, Calmon R, u. a. Histone H3F3A and HIST1H3B K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes. *Acta Neuropathol.* 130(6), 815–827 (2015).
15. Ellison DW. Multiple molecular data sets and the classification of adult diffuse gliomas. *N. Engl. J. Med.* 372(26), 2555–2557 (2015).
16. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RGW, u. a. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N. Engl. J. Med.* 372(26), 2481–98 (2015).
17. Wiestler B, Capper D, Holland-Letz T, u. a. ATRX loss refines the classification of anaplastic gliomas and identifies a subgroup of IDH mutant astrocytic tumors with better prognosis. *Acta Neuropathol.* 126(3), 443–451 (2013).
18. Mosrati MA, Malmström A, Lysiak M, u. a. TERT promoter mutations and polymorphisms as prognostic factors in primary glioblastoma. *Oncotarget* 16663 *Oncotarget.* 6(18) (2015).
19. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, u. a. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *N. Engl. J. Med.* 372(26), 2499–2508 (2015).