

Gloomdiagnostiek: van klassieke histopathologie naar moleculaire classificatie

Editorial bij het artikel van prof. dr. P. Wesseling, getiteld 'Nieuwe inzichten in de classificatie van gliomen'

prof. dr. M.J. van den Bent

(NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:81-2)

Het overzichtsartikel van collega Wesseling op pagina 83 beschrijft de grote verandering in de diagnostiek van gliale tumoren die recent zijn beslag heeft gekregen in de nieuwe WHO 2016-classificatie van hersentumoren.¹ Aan die wijziging lagen twee observaties ten grondslag:

- Er bestaat een aanzienlijke interobserver-variantie tussen pathologen met betrekking tot de klassieke histopathologie, zowel in de classificatie als in de gradering van gliale tumoren.
- Moleculaire classificatie met gebruikmaking van een handjevol moleculaire afwijkingen resulteert in een indeling met aanzienlijk meer prognostische informatie dan een indeling gebaseerd op klassieke histopathologie.²

Dat handjevol moleculaire factoren betreft met name gecombineerd 1p/19q-verlies en aanwezigheid van mutaties in het *IDH1*- of *-2*-gen. Met gebruikmaking van deze factoren is het leeuwendeel van de diffuse gliomen beter te classificeren in oligodendrogliomen, astrocytomen IDHmt en astrocytomen IDHwt. Ook glioblastomen worden onderverdeeld in IDHwt- en IDHmt-type. Opvallend genoeg hebben ook deze laatste een betere prognose – beter dan die van IDHwt-astrocytomen. Deze op de moleculaire afwijkingen gebaseerde indeling brengt tumoren bij elkaar die ongeacht tumorgraad op elkaar lijken in bijvoorbeeld eiwitexpressie. Zo heeft het grootste deel (>90%) van de *IDH*-gemuteerde tumoren een gemethyleerd *MGMT*-promoter-gen, wat ze meer gevoelig maakt voor de in de neuro-oncologie gebruikte alkylerende en methylerende chemotherapeutica. In dat licht is het ook niet onverwacht dat bij gebruik van deze moleculaire classi-

ficatie het verschil in overleving tussen graad II- en -III-gliomen *IDH*-gemuteerde tumoren minder uitgesproken is dan voorheen.³

Andere meer zeldzame entiteiten die op grond van moleculaire karakteristieken in de nieuwe WHO-classificatie worden benoemd zijn onder andere de diffuse 'midline' gliomen met *H3F3A/K27M*-mutaties (incl. diffuse ponsgliomen) en supratentoriële ependymomen met de zogenoemde *RELA*-fusiegenen. Het vinden van deze afwijkingen geldt als diagnostisch voor deze aandoeningen, en het wordt verwacht dat ook andere entiteiten aan de hand van moleculaire criteria worden gediagnostiseerd. Zo is op moleculair niveau een groep IDHwt-gliomen te onderscheiden die ondanks graad II of III histologische bevindingen qua moleculaire afwijkingen meer op glioblastomen lijken met een vrijwel even slechte overleving.⁴ En dan is de vervolgstap logisch: beschouw ook deze tumoren als equivalent aan glioblastomen en behandel ze als zodanig. Over de minimale criteria die hiervoor nodig zijn wordt op dit moment gediscussieerd. Een andere nieuwe uitdaging is om de nu nog op subjectieve parameters gestoelde gradering van *IDH*-gemuteerde tumoren ook op moleculaire parameters te baseren. Op dit moment worden grote datasets hierop onderzocht, vooralsnog lijkt het minder waarschijnlijk dat dit gebaseerd zal gaan worden op de aan- of afwezigheid van een enkele mutatie.

Een complicerende factor is dat op dit moment niet alles 'gepakt' kan worden met de analyse van mutaties en 'copy number alterations'. Gliomen (en waarschijnlijk geldt dat evenzeer voor andere tumoren) tonen epigenetische veranderingen,

die als een vingerafdruk kunnen worden gelezen.⁵ Die benadering is bij medulloblastomen en ependymomen al bruikbaar gebleken, en heeft geleid tot een subclassificering op basis van methyleringsprofielen. Inmiddels is ook met een online 'classifier tool' de mogelijkheid om 'genome wide' methyleringsprofielen verkregen met de Illumina 850 Beadchip te vergelijken met een grote database op een match met vergelijkbare tumoren.

Goede behandeling begint bij optimale diagnostiek: voor de klinici is nu de uitdaging op deze snelle veranderingen in te spelen en de bakens te (blijven) verzetten. Want het is inmiddels duidelijk dat dit een continu proces is, gebaseerd op verdere analyse van grote datasets.

REFERENTIES

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):803-20.
2. Dubbink HJ, Atmodimedjo PN, Kros JM, et al. Molecular classification of anaplastic oligodendroglioma using next generation sequencing. A report of the prospective randomized EORTC Brain Tumor Group 26951 phase III trial. *Neuro Oncol* 2015;18:388-400.
3. Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, et al. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol* 2015;129(6):867-73.
4. Wijnenga MM, Dubbink HJ, French PJ, et al. Molecular and clinical heterogeneity of adult diffuse low-grade IDH wild-type gliomas: assessment of TERT promoter mutation and chromosome 7 and 10 copy number status allows superior prognostic stratification. *Acta Neuropathol* 2017;134(6):957-9.
5. Capper D, Jones DTW, Sill M, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 2018;555:469-74.