

Nieuwe inzichten in de classificatie van gliomen

New insights in the classification of gliomas

prof. dr. P. Wesseling¹

SAMENVATTING

Gedurende meer dan een eeuw werden gliomen geclassificeerd op basis van histopathologische karakteristieken. Vooral in de laatste 10 jaar is evenwel enorm veel kennis verworven over moleculaire afwijkingen in deze tumoren. In 2016 werd de nieuwe WHO-classificatie van tumoren van het centraal zenuwstelsel gepubliceerd. In deze nieuwe classificatie worden de meest frequent voorkomende gliomen, de zogenoemde 'diffuse gliomen', inmiddels op basis van een combinatie van histopathologische en moleculaire afwijkingen geclassificeerd. Deze bijdrage bespreekt, na een korte uiteenzetting over de traditionele (puur histopathologische) indeling van tumoren, de ('moleculaire bouwstenen' van de) nieuwe classificatie van gliomen en enige belangrijke consequenties van deze herinrichting voor de klinische praktijk. (NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:83-9)

SUMMARY

For more than a century, classification of gliomas was based on histopathology. Especially during the last decade, however, the knowledge on molecular characteristics of (different classes of) these neoplasms has drastically increased. In the most recent, 2016 WHO classification of these tumors, the so-called diffuse gliomas (by far the most frequent gliomas in adult patients) are now classified based on a combination of histologic and molecular characteristics. After a brief explanation of the traditional, histology-based approach for classification of gliomas, this review provides the most salient information on the ('molecular building blocks' of the) WHO 2016 classification of gliomas as well as discusses some important consequences of this new diagnostic approach for clinical practice.

INLEIDING

Gliomen zijn de meest frequente primaire tumoren van de hersenen. Gliomen ontstaan uit (voorlopers van) gliale cellen. In het normale gliaweefsel ('steunweefsel') van het centraal zenuwstelsel (CZS) zijn astrocyten, oligodendroglia-cellen en ependymcellen als grotere categorieën van gliacellen te onderscheiden. Op basis van gelijkenis van gliale tumorcellen met dergelijke niet-neoplastische gliacellen worden gliomen van oudsher onderverdeeld in astrocytomen, oligodendrogliaomen en ependymomen. Heel soms tonen gliale

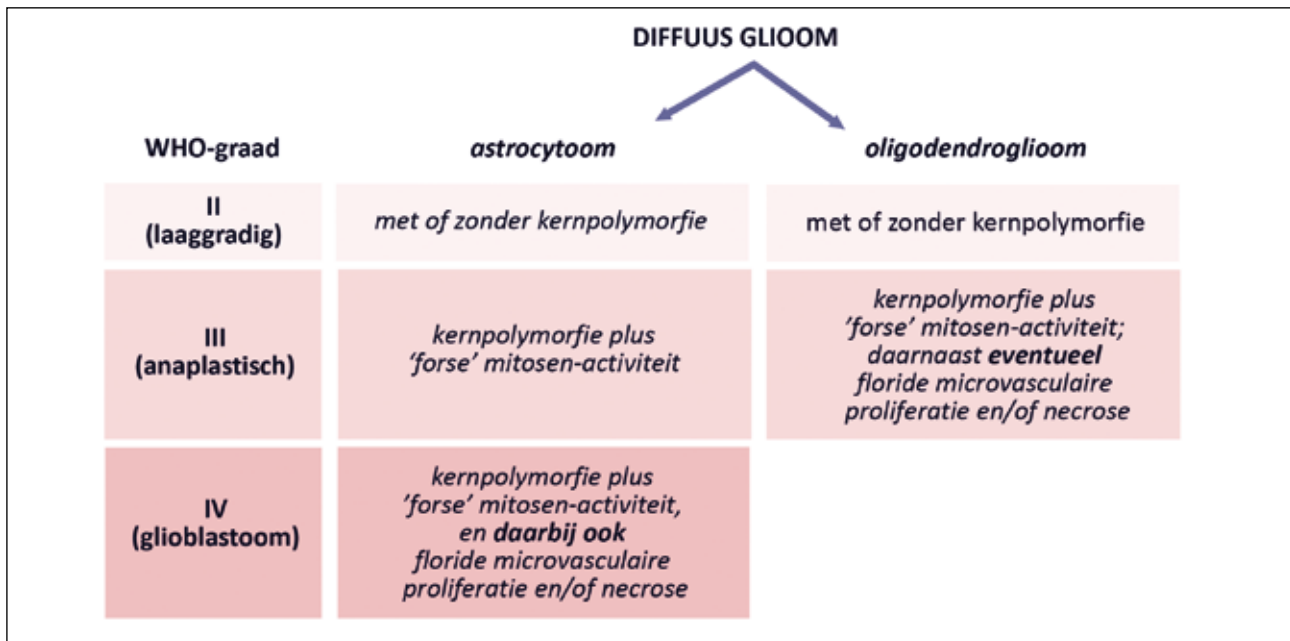
tumoren gemengde gliale en neuronale differentiatie.¹ Verreweg de meeste gliomen bij volwassen patiënten worden gekenmerkt door zeer uitgebreide, diffuse infiltratie van tumorcellen in het omgevend CZS-weefsel. Deze tumoren worden samengevat onder de noemer 'diffuse gliomen'. Deze groeiwijze bepaalt in belangrijke mate dat patiënten met een diffuus glioom tot nu toe niet curatief zijn te behandelen.² De groep van diffuse gliomen omvat evenwel een heel scala aan tumoren wat betreft fenotype, maligniteitsgraad en prognose. Een beperkter deel van de gliomen

¹(neuro)patholoog en hoogleraar Neuro-oncologische Pathologie, afdeling Pathologie, Hersentumorcentrum Amsterdam/VU medisch centrum en afdeling Pathologie, Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie en Universitair Medisch Centrum Utrecht. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. P. Wesseling, afdeling Pathologie, Hersentumorcentrum Amsterdam/VU medisch centrum, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 40 12, e-mailadres: p.wesseling@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële bijdrage: geen gemeld.

Trefwoorden: astrocytoma, glioblastoma, glioom, histopathologie, moleculaire diagnostiek, oligodendrogliaoom, WHO-classificatie

Keywords: astrocytoma, glioblastoma, glioma, histopathology, molecular diagnostics, oligodendrogloma, WHO classification



FIGUUR 1. Criteria voor gradering van diffuse gliomen op basis van histopathologische kenmerken.

Op basis van aan- of afwezigheid van vooral forse mitosen-activiteit, floride microvasculaire proliferatie en necrose worden diffuse gliomen traditioneel ingedeeld in maligniteitsgraden. De toegekende WHO-graad vormt een belangrijke indicatie over het te verwachten klinisch gedrag van de tumor. Regelmatig schiet evenwel de inschatting van de maligniteitsgraad op deze basis ook tekort, bijvoorbeeld omdat het aangeleverde materiaal niet of niet volledig representatief is (sampling-effect), omdat de precieze betekenis van histologische criteria niet altijd even duidelijk is (wanneer is 'forse mitosen-activiteit' fors genoeg om mee te tellen?) en/of omdat het klinisch gedrag (nog) niet goed is af te lezen aan de histologie van de tumor.

(verder in dit artikel 'non-diffuse' gliomen genoemd) toont een meer omschreven groeiwijze. Non-diffuse gliomen komen relatief vaak voor bij kinderen. Op geleide van de sterk toegenomen kennis over de betekenis van moleculaire afwijkingen in gliomen werd in 2016 de nieuwe WHO-classificatie van deze tumoren gelanceerd. Vooral voor diffuse gliomen betekent dit dat de pathologische diagnose voortaan idealiter wordt gebaseerd op de combinatie van histopathologische en moleculaire karakteristieken van de tumor. Aan die categorie zal in dit korte overzicht daarom de meeste aandacht worden besteed.

DIFFUSE GLIOMEN

HISTOPATHOLOGISCHE CLASSIFICATIE (TYPERING EN GRADERING)

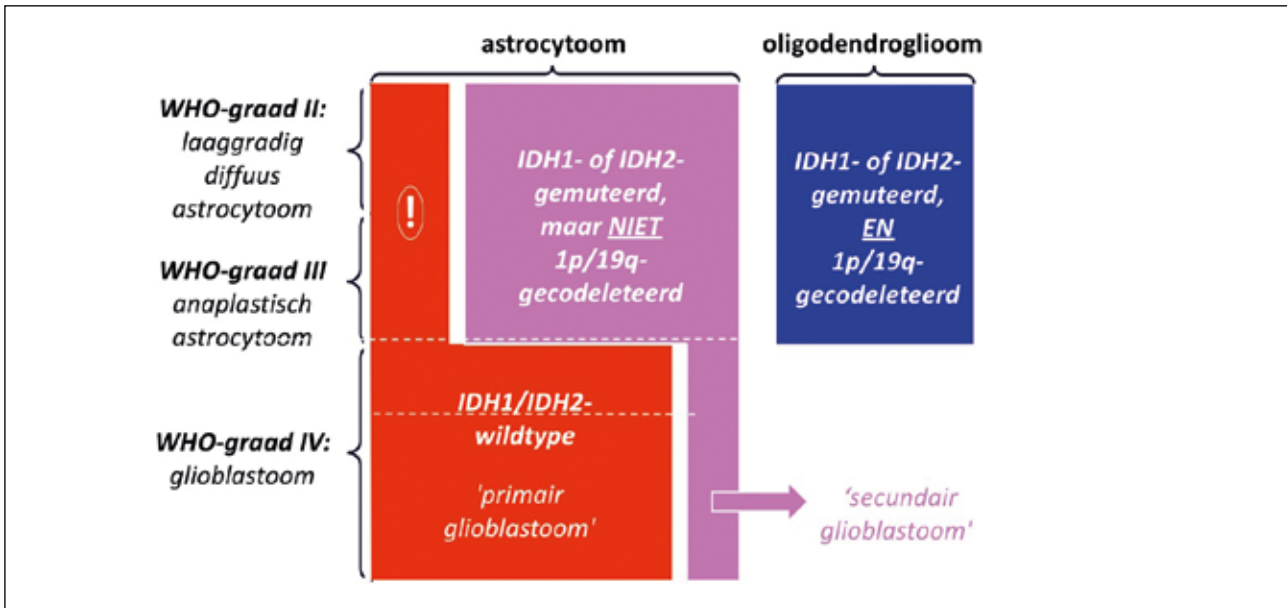
Sinds meer dan een eeuw worden diffuse gliomen op basis van microscopisch fenotype van de tumorcellen onderverdeeld in astrocytaire, oligodendrogliale en gemengd astrocytaire/oligodendrogliale tumoren. Binnen die categorieën wordt vervolgens een maligniteitsgraad toegekend. Hiervoor zijn verschillende graderingssystemen in omloop geweest, maar sinds de publicatie van de derde editie van de WHO-classificatie van

hersentumoren (in 2000) was grofweg de insteek bij het toekennen van een WHO-graad aan diffuse gliomen de volgende:

- WHO-graad II: tumoren zonder forse mitosen-activiteit, zonder necrose en zonder floride microvasculaire proliferatie.
- WHO-graad III: tumoren met forse(re) mitosen-activiteit, maar zonder necrose of floride microvasculaire proliferatie.
- WHO-graad IV: astrocytaire of gemengde tumoren waarin daarbij ook necrose en/of floride microvasculaire proliferatie aanwezig is.

Vanwege het in het algemeen duidelijk gunstigere beloop van puur oligodendrogliale tumoren was de consensus dat de meest kwaadaardige vorm van deze tumoren (ongeacht aan- of afwezigheid van necrose en floride microvasculaire proliferatie) nog steeds moet worden beschouwd als WHO-graad III (zie Figuur 1).

Hoewel een dergelijke indeling van diffuse gliomen ordelijk lijkt en, veel belangrijker nog, inderdaad een duidelijke relatie toonde met de prognose voor groepen van patiënten met een vorm van diffuus glioom, werd steeds duidelijker dat de klassieke (histo)pathologische diagnostiek van deze tumoren leed onder een substantiële interobserver-variatie.^{3,4} Deze variatie betrof niet alleen het bepalen van het subtype van



FIGUUR 2. De drie meest frequent voorkomende moleculaire categorieën van diffuus glioom.
 Bij de meeste patiënten met een IDH-wildtype diffuus glioom betreft het al bij eerste diagnose histologisch een glioblastoom (WHO-grad IV). De meeste patiënten met bij eerste diagnose histologisch een WHO-grad II of III astrocytoma hebben een IDH-gemuteerd astrocytoma; indien een dergelijke tumor evenwel IDH-wildtype is, dan betekent dit dikwijls een prognose als van glioblastoom (vandaar het uitroepteken in de figuur bij IDH-wildtype astrocytoma grad II en III). De termen primair en secundair glioblastoom zijn inmiddels te beschouwen als synoniem voor respectievelijk IDH-wildtype en IDH-gemuteerd glioblastoom (en daarmee dus in feite obsoleet geworden). Oligodendrogliomen dienen volgens de WHO 2016-classificatie zowel een IDH-mutatie als 1p/19q-codeletie te tonen en worden op basis van histopathologische kenmerken gecodeerd als WHO-grad II of III. Vooral de IDH-wildtype diffuse gliomen vormen nog een heel heterogene groep van tumoren, veel diffuse gliomen bij kinderen vallen in deze categorie en zijn op een heel andere moleculaire leest geschoeid dan die bij volwassenen. Deze figuur is een versimpelde versie van figuur 1 in Wesseling P, et al. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018;44:139-50 (ref. 1 in literatuurlijst).

diffuus glioom, maar ook van de maligniteitsgraad. Deze interobserver-variantie kan beter worden begrepen indien men zich realiseert dat de grenzen tussen de verschillende subtypen van diffuus glioom (astrocytair, oligodendrogliaal, gemengd) niet scherp zijn te trekken en dat bijvoorbeeld het precieze aantal mitosen benodigd om een WHO-grad III toe te kennen en de minimumcriteria voor het herkennen van floride microvasculaire proliferatie niet waren vastgelegd.

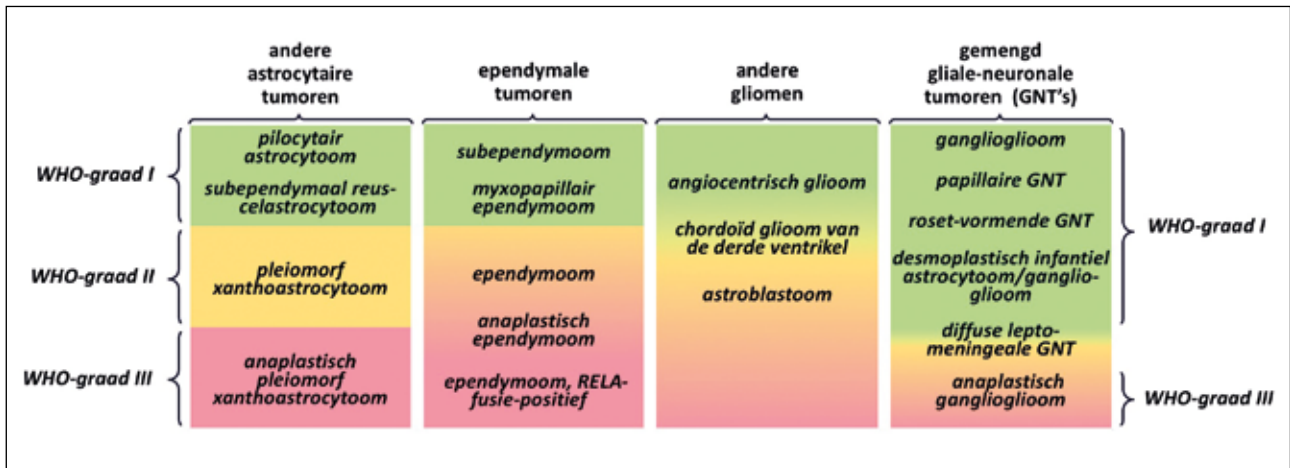
MOLECULAIRE CLASSIFICATIE

Meer inzicht in de moleculaire pathogenese van diffuse gliomen heeft inmiddels duidelijk gemaakt dat op basis van het vaststellen van bepaalde moleculaire karakteristieken veel betrouwbaarder klinisch relevante subgroepen kunnen worden herkend.⁵ Voor volwassen patiënten met een diffuus glioom zijn in dit verband IDH-mutatie en 1p/19q-codeletie bepalend. Ongeveer 90% van de IDH-gemuteerde diffuse gliomen heeft de isocytraat dehydrogenase type 1 (IDH1) R132H-mutatie, de overige tumoren hebben een andere IDH1- of een IDH2-mutatie.⁶ Binnen de groep van de IDH-gemuteerde tumoren toont

vervolgens ongeveer een kwart ook gecombineerd en compleet verlies van de korte arm van chromosoom 1 en van de lange arm van chromosoom 19 (complete 1p/19q-codeletie).⁷⁻⁹

In grote lijnen worden volgens de WHO 2016-classificatie bij volwassen patiënten op basis van deze parameters nu drie moleculaire categorieën van diffuus glioom onderscheiden (zie Figuur 2)¹⁰:

- **IDH-mutant maar zonder 1p/19q-codeletie.** Dit betreft in het algemeen gliomen met astrocytair fenotype van de tumorcellen. Hoewel deze tumoren zich initieel vaak presenteren als 'lower grade' (WHO-grad II of III) astrocytoma treedt vroeger of later meestal maligne progressie op naar glioblastoom (WHO-grad IV). Voorheen werd een glioblastoom dat aantoonbaar was ontstaan uit een minder maligne voorloperlaesie wel secundair glioblastoom genoemd, maar inmiddels wordt deze term beschouwd als geheel overlappend met IDH-mutant glioblastoom.¹¹
- **IDH-mutant met 1p/19q-codeletie.** Meestal tonen de cellen in deze gliomen een prominent oligodendrogliaal fenotype. Echter, zelfs als dat niet zo is, kan volgens de WHO 2016-clas-



FIGUUR 3. Indeling van 'non-diffuse' gliomen volgens de WHO 2016-classificatie.

Nieuw in de 2016-classificatie zijn anaplastisch pleiomorf xanthoastrocytoom, RELA-fusie-positief ependymoom en diffuse leptomeningeale glioneuronale tumor. De op basis van histopathologisch onderzoek toegekende WHO-graad heeft voor bijvoorbeeld pilocytaire astrocytomen meer prognostische betekenis dan voor graad II/III ependymomen (vandaar de meer geleidelijke overgang van kleuren bij laatstgenoemde tumoren). Deze figuur is een gemodificeerde versie van figuur 2 in Wesseling P, et al. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018;44:139-50 (ref. 1 in literatuurlijst).

sificatie bij aanwezigheid van deze beide moleculaire afwijkingen in een diffuus glioom de tumor toch als oligodendroglioom worden uitgeboekt. Deze gliomen zijn per definitie hoogstens WHO-graad III ('anaplastisch oligodendroglioom'). Oligodendrogliomen met deze moleculaire afwijkingen komen in allerlei leeftijds categorieën voor, behalve op kinderleeftijd.

- *IDH-wildtype*. De meeste IDH-wildtype diffuse gliomen zijn op het moment van klinische presentatie histopathologisch van de hoogste maligniteitsgraad, dus glioblastoom (WHO-graad IV). Net als bij IDH-mutant/secundair glioblastoom overlapt de term 'primaire glioblastoom' nu met glioblastoom, IDH-wildtype en is die term in feite overbodig (of zelfs verwarrend) geworden.¹¹ Van groot belang is dat IDH-wildtype diffuse gliomen die op basis van histologisch onderzoek nog geen WHO-graad IV krijgen toegekend toch vaak gedrag tonen als van glioblastoom.¹²

Indien in geval van een diffuus glioom om wat voor reden dan ook het resultaat van aanvullende moleculaire diagnostiek niet beschikbaar is, dan kan nog steeds op de klassieke, histopathologische wijze een diagnose worden gesteld, maar dan dient aan die diagnose NOS ('not otherwise specified') te worden toegevoegd om aan te geven dat de casus in bepaalde zin niet volledig is onderzocht.

Met name IDH-wildtype diffuse gliomen vormen moleculair nog een heel heterogene groep. Bij kinderen zijn diffuse gliomen dikwijls weliswaar IDH-wildtype, maar van een heel andere 'moleculaire snit' dan bij volwassen patiënten.¹³⁻¹⁵ Relatief

vaak komt bij kinderen een diffuus glioom voor in de 'midline' (bijvoorbeeld in de pons en dan voorheen diffuus intrinsiek pontien glioom/DIPG genoemd). Dergelijke diffuse 'midline' gliomen hebben heel vaak een *Histon 3-K27M*-mutatie en vormen zo'n specifieke categorie dat ze in de WHO 2016-classificatie al zijn opgenomen als aparte entiteit ('diffuse midline glioma, *H3-K27M*-mutant').¹⁶⁻¹⁸ Heel soms wordt ook bij kinderen een diffuus glioom met histologisch fenotype van oligodendroglioom gevonden. Bijna nooit is in zulke 'pediatric type oligodendrogliomas' sprake van 1p/19q-codeletie.^{10,19}

KLINISCHE PRAKTIJK

Van de diffuse gliomen met een histopathologisch zelfde maligniteitsgraad hebben patiënten met een IDH-mutant en 1p/19q-gecodeleteerd oligodendroglioom de beste prognose (bepaald door niet alleen 'spontaan' biologisch gedrag, maar ook door de vaker gunstigere respons op behandeling), gevolgd door patiënten met een IDH-gemuteerd diffuus glioom zonder dergelijke codeletie. Patiënten met een IDH-wildtype diffuus glioom zijn meestal het slechtst af en zijn veelal bij presentatie ouder (>50 jaar) dan patiënten met een ander type diffuus glioom.⁸

Het is in neuro-oncologische centra in Nederland nu goed gebruik om in geval van de diagnose 'diffuus glioom' de IDH- en 1p/19q-status te bepalen. Hiertoe kunnen verschillende technieken worden gebruikt. Met behulp van een antilichaam tegen het mutant eiwit dat het resultaat is van de *IDH1-R132H*-mutatie kan het overgrote deel van de IDH-

gemuteerde gliomen heel betrouwbaar met een simpele immunohistochemische test worden opgespoord. Voor het herkennen van de resterende 10% is moleculair onderzoek nodig (bijv. 'sequencing'-analyse). De 1p/19q-status van diffuse gliomen kan worden bepaald met bijvoorbeeld LOH ('loss of heterozygosity')-analyse, FISH ('fluorescent in situ hybridization'), MLPA ('multiplex ligation-dependent probe amplification'), maar tegenwoordig ook met 'next-generation sequencing panels' waarmee tegelijk andere relevante moleculaire afwijkingen kunnen worden opgespoord. Sommige van deze testen (met name FISH en LOH) maken overigens niet altijd duidelijk of er sprake is van complete dan wel partiële codeletie van 1p en 19q, en voor de diagnose oligodendroglioom moet het strikt genomen wel een complete codeletie betreffen.^{7,20-22}

Geïntegreerde morfologische en moleculaire classificatie van diffuse gliomen heeft meerdere belangrijke gevolgen voor de klinische praktijk:

- In geval van het histopathologisch oordeel 'diffuus glioom' is meestal aanvullend moleculair onderzoek nodig om een precieze diagnose te kunnen stellen. Deze fundamentele verbetering van de pathologische diagnostiek van diffuse gliomen kost geld. In sommige gevallen kan natuurlijk goede reden bestaan om af te zien van aanvullend moleculair onderzoek (bijvoorbeeld in geval van een hoogbejaarde patiënt met histologische diagnose glioblastoom is de kans dat het een IDH-gemuteerd glioom betreft heel klein en sluit een negatieve IDH-mutant eiwitkleuring die optie zo goed als uit).
- Geïntegreerde morfologische en moleculaire diagnostiek maakt dat de diagnose oligoastrocytoma zeldzaam wordt²³; diffuse gliomen met oligoastrocytair fenotype zonder 1p/19q-codeletie worden in de WHO 2016-classificatie gerekend tot de astrocytaire tumoren, terwijl IDH-gemuteerde oligoastrocytomen én astrocytomen met complete 1p/19q-codeletie worden gerekend tot de oligodendrogliomen ('genotype trumps fenotype'). Heel zelden wordt evenwel een 'dual genotype' oligoastrocytoma gevonden waarin de moleculaire karakteristieken in een deel van de tumor naadloos passen bij IDH-gemuteerd astrocytoma en in een ander deel bij IDH-gemuteerd en 1p/19q-gecodeleerd oligodendroglioom.²⁴
- In geval van een wel heel uitgebreid in het CZS groeiend diffuus glioom werd voorheen dikwijls gesproken van gliomatosis cerebri. In de WHO 2016-classificatie wordt gliomatosis niet meer beschouwd als een aparte entiteit, maar als een heel uitgebreide lokalisatie van één van de drie hierboven genoemde moleculaire subtypen van diffuus glioom.²⁵ Overigens was het voor een klinisch (neuro)patholoog sowieso niet goed mogelijk om de diagnose gliomatosis

cerebri te stellen op basis van biopsie- of resectiemateriaal en beruiste dit etiket veelal op een combinatie met radiologische informatie.

- Resultaten van studies betreffende (patiënten met) diffuse gliomen behaald in het verleden zijn niet zomaar meer door te vertalen naar de huidige praktijk. Herdefinitie van verschillende subgroepen van diffuus glioom betekent bijvoorbeeld ook dat criteria voor het bepalen van maligniteitsgraad binnen subgroepen moeten worden herijkt.^{26,27}
- 'Last but not least': vaak gedragen WHO-graad II en III diffuse gliomen ('lower grade gliomas') die IDH-wildtype zijn zich klinisch als glioblastoom.¹² Het deel van een IDH-wildtype diffuus glioom dat op een MRI-scan geen aankleuring toont met contrast is (dus) niet zomaar een laaggradige component.

Inmiddels is een aantal aanvullende moleculaire parameters uitgekristalliseerd dat nog beter in staat stelt om een diffuus glioom in een bepaalde moleculaire categorie te plaatsen en/of om de prognose voor een individuele patiënt beter te kunnen inschatten. Het betreft hier dan moleculaire markers die diagnostische en/of prognostische informatie en niet slechts predictieve informatie verschaffen (laatstgenoemde markers, zoals MGMT promotor methyleringsstatus, komen in dit artikel niet verder aan bod).²⁰

Oligodendrogliomen met IDH-mutatie en 1p/19q-codeletie én IDH-wildtype diffuse gliomen hebben, in tegenstelling tot IDH-gemuteerde astrocytomen, vaak een 'telomerase reverse transcriptase promotor' (*TERTp*)-mutatie.⁹ Een IDH-wildtype diffuus glioom (maar niet een 1p/19q-gecodeleerd oligodendroglioom!) blijkt in geval van aanwezigheid van *TERTp*-mutatie en/of van gecombineerde toename van chromosoom 7 en verlies van chromosoom 10 (+7/-10) meestal gedrag te vertonen als van glioblastoom, dit ongeacht de histologische inschatting van de maligniteitsgraad.²⁸ In IDH-gemuteerde astrocytomen wordt vaak een 'a-thalassemia/mental retardation syndrome X-linked' (*ATRX*)-mutatie aangetroffen. Deze kan dikwijls met behulp van immunohistochemisch onderzoek worden opgespoord, omdat de mutatie leidt tot abnormale afwezigheid van het *ATRX*-eiwit in de tumorcelkernen.²²

NON-DIFFUSE GLIOMEN

Zoals de naam al aangeeft, hebben de overige, non-diffuse gliomen in het algemeen een veel meer omschreven groeiwijze. Ook dit betreft evenwel een heel heterogene groep van tumoren (zie *Figuur 3*). Grotere subgroepen van non-diffuse gliomen zijn:

- 'Andere' astrocytaire tumoren; hierin zijn pilocytair astrocytoma (bijna altijd WHO-graad I) en daarna pleiomorf

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** In 2016 werd de nieuwe WHO-classificatie van tumoren van het centraal zenuwstelsel (CZS) gepubliceerd. Voor het eerst worden in deze classificatie veel gliomen gedefinieerd op basis van niet alleen histologische, maar ook moleculaire karakteristieken.
- 2** In de categorie van de zogenoemde diffuse gliomen (bij volwassenen verreweg de meest frequente vorm van glioom) worden drie moleculaire hoofdgroepen onderscheiden:
 - IDH-wildtype: meestal histologisch astrocytair en van hoogste maligniteitsgraad (glioblastoom, WHO-graad IV) bij eerste presentatie.
 - IDH-gemuteerd, maar zonder 1p/19q-codeletie: meestal histologisch astrocytair en dikwijls 'lower grade' (WHO-graad II of III) bij eerste presentatie, maar in de loop van de tijd vaak uitmondend in glioblastoom.
 - IDH-gemuteerd en met 1p/19q-codeletie: dit zijn in het nieuwe stramen de oligodendrogliomen (WHO-graad II of III).
- 3** Diffuse gliomen bij kinderen zijn dikwijls op een heel andere moleculaire leest geschoeid dan bij volwassenen. Ook hebben kinderen veel vaker een 'non-diffuse' glioom dan volwassen patiënten.
- 4** De fundamentele verandering in de classificatie van gliomen maakt het vaak mogelijk om een veel precieze en meer reproduceerbare pathologische diagnose te stellen. Verder voortschrijdend inzicht zal naar verwachting leiden tot nog verdere verbetering van deze diagnostiek. Het ultieme doel is om mede op basis daarvan meer effectieve behandelstrategieën te kunnen ontwikkelen voor patiënten met een glioom.

xanthoastrocytoom (meestal WHO-graad II) de meest frequente representanten.

- Ependymale tumoren; dit betreft ook een heel diverse groep van tumoren met klinisch gedrag variërend van benigne tot hoog-maligne.
- Andere gliomen, stuk voor stuk heel zeldzaam en (mede daardoor) vaak in een individueel geval lastig op waarde te schatten wat betreft te verwachten klinisch beloop.
- Gemengd neuronale-gliale tumor, met in deze categorie onder andere ganglioglioom en dysembryoplastische neuro-epitheliale tumor (DNT), dat zijn tumoren die relatief vaak worden gevonden bij patiënten die epilepsie-chirurgie ondergaan vanwege langbestaande, niet goed medicamenteus te behandelen epilepsie; daarnaast omvat deze groep een aantal heel zeldzame andere tumoren.

In vergelijking met diffuse gliomen is in de classificatie van non-diffuse gliomen de laatste decennia weinig veranderd. Hoewel ook veel bekend is over de moleculaire achtergrond van pilocytair astrocytomen (meestal 'BRAF pathway' aangedaan) wordt op dit moment nader onderzoek hiernaar meestal niet nodig gevonden voor het stellen van de diagnose.²⁹ Een beperkt deel van de pilocytair astrocytomen heeft een *BRAF-V600E*-mutatie waarop eventueel 'targeted' therapie zou kunnen worden gericht. Genoemde *BRAF*-mutatie is overigens in het geheel niet specifiek voor pilocytair astrocytomen en komt bijvoorbeeld ook (en frequenter) voor in gangliogliomen, pleiomorfe xanthoastrocytomen en DNT's. In de groep van ependymale tumoren zijn de subependymo-

men en myxopapillaire ependymomen (beide WHO-graad I) meestal goed microscopisch te herkennen vanwege hun speciale histologische fenotype. Aan de overige ependymomen wordt van oudsher op basis van ongeveer dezelfde fenomenen als gebruikt bij diffuse gliomen (waarbij veel waarde wordt gehecht aan mitosen-activiteit) een WHO-graad II of III toegekend. De relatie tussen de aldus bepaalde maligniteitsgraad en het klinisch beloop is echter onduidelijk.³⁰ In de groep van ependymomen komen (ook) steeds meer moleculaire karakteristieken beschikbaar die helpen om een meer ondubbelzinnige classificatie in te richten. Eén bepaald moleculair subtype, het zogenoemde *RELA*-fusie positieve ependymoom, heeft in de WHO 2016-classificatie al een eigen plaats verworven.^{10,31,32}

CONCLUSIE

De nieuwe classificatie van diffuse gliomen betekent een paradigmaverschuiving. Voor het eerst worden deze tumoren nu gedefinieerd op basis van een combinatie van morfologische en moleculaire karakteristieken. Hiermee is een enorme stap gezet in de richting van meer precieze en reproduceerbare, klinisch relevante diagnostiek van deze tumoren. Deze ontwikkeling brengt een aantal nieuwe uitdagingen met zich mee, bijvoorbeeld: Wat te doen met resultaten van studies behaald in het verleden? Hoe wordt de steeds gedetailleerder (moleculaire) informatie optimaal gecommuniceerd? Hoe zorgen we dat een en ander betaalbaar blijft? Verwacht mag worden dat nog wel meer klinisch relevante

moleculaire markers voor de diagnostiek van gliomen zullen worden ontdekt. Inmiddels is een consortium van experts opgericht met als doel om advies te geven over optimaal gebruik van bestaande en nieuwe moleculaire markers in deze context.³³ Bij dit alles is en blijft het van cruciaal belang dat de diagnose en behandeling van patiënten met een glioom wordt besproken in een ervaren multidisciplinair team, niet in het minst om eventuele discrepanties tussen de pathologische diagnose en klinische en/of radiologische informatie op te helderen. Al met al is er nog heel veel werk aan de winkel om het ultieme doel te bereiken van al deze inspanningen, dat is het beschikbaar krijgen van een veel meer effectieve of, liever nog, curatieve behandeling van de patiënten die lijden aan een diffuus glioom.

REFERENTIES

1. Wesseling P, et al. WHO 2016 classification of gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018;44:139-50.
2. Claes A, et al. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol* 2007;114:443-58.
3. Kros JM, et al. Panel review of anaplastic oligodendroglioma from European Organization For Research and Treatment of Cancer Trial 26951: assessment of consensus in diagnosis, influence of 1p/19q loss, and correlations with outcome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:545-51.
4. Van den Bent MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma: a clinician's perspective. *Acta Neuropathol* 2010;120:297-304.
5. Louis DN, et al. International Society of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 2014;24:429-35.
6. Yan H, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360:765-73.
7. Wesseling P, et al. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015;129:809-27.
8. Brat DJ, et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med* 2015;372:2481-98.
9. Eckel-Passow JE, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *N Engl J Med* 2015;372:2499-508.
10. Louis DN, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC Press, 2016.
11. Ohgaki H, et al. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res* 2013;19:764-72.
12. Reuss DE, et al. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol* 2015;130:407-17.
13. Sturm D, et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 2012;22:425-37.
14. Korshunov A, et al. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathol* 2015;129:669-78.
15. Ryall S, et al. A comprehensive review of paediatric low-grade diffuse glioma:

pathology, molecular genetics and treatment. *Brain Tumor Pathol* 2017;34:51-61.

16. Schwartzentruber J, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 2012;482:226-31.
17. Khuong-Quang DA, et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol* 2012;124:439-47.
18. Wu G, et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet* 2014;46:444-50.
19. Rodriguez FJ, et al. Clinicopathologic features of pediatric oligodendrogliomas: a series of 50 patients. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1058-70.
20. Riemenschneider MJ, et al. Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. *Acta Neuropathol* 2010;120:567-84.
21. Ichimura K, et al. Diffusely infiltrating astrocytomas: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015;129:789-808.
22. Reuss DE, et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an 'integrated' diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol* 2015;129:133-46.
23. Sahm F, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2014;128:551-9.
24. Barresi V, et al. Dual-genotype diffuse low-grade glioma: is it really time to abandon oligoastrocytoma as a distinct entity? *J Neuropathol Exp Neurol* 2017;76:342-6.
25. Herrlinger U, et al. Gliomatosis cerebri: no evidence for a separate brain tumor entity. *Acta Neuropathol* 2016;131:309-19.
26. Olar A, et al. IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II-III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol* 2015;129:585-96.
27. Reuss DE, 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;129:867-73.
28. Wijnenga MM, 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;134:957-9.
29. Collins VP, et al. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015;129:775-88.
30. Ellison DW, et al. Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts. *J Negat Results Biomed* 2011;10:7.
31. Parker M, et al. C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF-κB signalling in ependymoma. *Nature* 2014;506:451-5.
32. Pajtler KW, et al. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell* 2015;27:728-43.
33. Louis DN, et al. Announcing cIMPACT-NOW: the consortium to inform molecular and practical approaches to CNS tumor taxonomy. *Acta Neuropathol* 2017;133:1-3.

ONTVANGEN 11 JANUARI 2018, GEACCEPTEERD 22 MAART 2018.