



The who classification of tumors of the central nervous system 2021 changes in the diagnostics of diffuse gliomas and implications for clinical practice

Michael Weller, Christiane B. Knobbe-Thomsen, Emilie Le Rhun, Guido Reifenberger

► To cite this version:

Michael Weller, Christiane B. Knobbe-Thomsen, Emilie Le Rhun, Guido Reifenberger. The who classification of tumors of the central nervous system 2021 changes in the diagnostics of diffuse gliomas and implications for clinical practice. *Onkologie*, 2022, *Onkologie*, 28, pp.155-163. 10.1007/s00761-021-01083-7 . hal-04007891

HAL Id: hal-04007891

<https://hal.univ-lille.fr/hal-04007891>

Submitted on 9 Mar 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Onkologie 2022 · 28:155–163
<https://doi.org/10.1007/s00761-021-01083-7>
 Angenommen: 17. Dezember 2021
 Online publiziert: 17. Januar 2022
 © Der/die Autor(en) 2022



Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems 2021

Neuerungen zur Diagnostik diffuser Gliome und deren Bedeutung für die klinische Praxis

Michael Weller¹ · Christiane B. Knobbe-Thomsen² · Emilie Le Rhun^{1,3} · Guido Reifenberger^{2,3}

¹ Kliniken für Neurologie und Neurochirurgie, Klinisches Neurozentrum, Universitätsspital und Universität Zürich, Zürich, Schweiz; ² Institut für Neuropathologie, Heinrich-Heine-Universität, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ³ Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Standort Essen/Düsseldorf, Deutschland

Einleitung

Mit der Überarbeitung der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegebenen Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) im Jahr 2016 wurde erstmalig ein neues Konzept in die Diagnostik dieser Tumoren eingeführt, das auf der Integration von histologischen Befunden und molekularen Biomarkern basiert [1]. Durch diese integrierte, d.h. histomolekulare Klassifikation gelang es unter anderem, die allein morphologisch oftmals schwierige Unterscheidung zwischen diffusen Astrozytomen und Oligodendrogliomen durch Einführung neuer molekularer Kriterien, insbesondere des Nachweises von Mutationen in den Isocitratdehydrogenase-Genen 1 oder 2 („IDH-Mutation“) und des kombinierten Verlusts der Chromosomenarme 1p und 19q („1p/19q-Kodeletion“), zu präzisieren und die bis dahin häufig diagnostizierten Mischgliome („Oligoastrozytome“) als eigenständige Entität aus der Klassifikation zu eliminieren [1]. Doch schon kurz nach der Revision der WHO-Klassifikation im Jahr 2016 zeichnete sich ab, dass weitere Änderungen aufgrund aktueller Entwicklungen und der Entdeckung neuer eigenständiger Tumortypen notwendig wurden. Daher wurde das *Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy – not officially WHO*

(cIMPACT-NOW) gegründet, um regelmäßige Empfehlungen zur Aktualisierung der Hirntumorklassifikation zu erarbeiten, die sich durch die fortschreitenden molekularen Erkenntnisse ergeben und als wichtig für die verbesserte Diagnostik von ZNS-Tumoren erachtet werden [2–8]. Die meisten dieser cIMPACT-NOW-Empfehlungen sind im Jahr 2021 in die neue 5. Auflage der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS eingegangen [9]. Im Folgenden fassen wir einige der sich aus der neuen WHO-Klassifikation 2021 ergebenden relevanten Entwicklungen im Hinblick auf die Klassifikation und Gradierung diffuser Gliome zusammen und erläutern, wie diese die klinische Praxis und das Design zukünftiger klinischer Studien beeinflussen (Abb. 1). Der Schwerpunkt liegt dabei auf den häufigen diffusen Gliomen des Erwachsenenalters, welche in der WHO-Klassifikation 2021 strikt von den wesentlich selteneren diffusen Gliomen unterschieden werden, die präferenziell im Kindes- und Jugendalter auftreten.

Unterscheidung zwischen diffusen Gliomen bei Erwachsenen und Kindern

Die WHO-Klassifikation 2021 trägt der Tatsache Rechnung, dass es fundamentale Unterschiede zwischen den häufigen diffusen Gliomen im Erwachsenenalter und



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

den histologisch ähnlichen, aber deutlich selteneren diffusen Gliomen im Kindesalter hinsichtlich Tumorbilologie und klinischem Verhalten gibt [9]. Daher werden jetzt diffuse Gliome des Erwachsenenalters („*adult-type diffuse gliomas*“) von niedrig- oder hochgradigen diffusen Gliomen des Kindesalters („*pediatric-type diffuse gliomas*“) unterschieden (■ Tab. 1). Unter den diffusen Gliomen vom adulten Typ gibt es nur noch drei wesentliche Tumortypen: das Astrozytom, IDH-mutiert, das Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert sowie das Glioblastom, IDH-Wildtyp. Deutlich komplexer ist die Unterteilung der pädiatrischen diffusen Gliome (■ Tab. 1). Da diese nicht ausschließlich bei Kindern, sondern durchaus auch bei zumeist noch jüngeren Erwachsenen auftreten können, ist gerade in der letztgenannten Altersgruppe eine differenzialdiagnostische Abgrenzung sehr wichtig. Insbesondere bei histologisch niedriggradigen Tumoren ohne IDH-Mutation ist es essenziell, durch entsprechende molekulare Diagnostik aggressive Gliome mit molekularen Merkmalen eines Glioblastoms [3] von klinisch indolenten niedriggradigen diffusen Gliomen vom pädiatrischen Typ abzugrenzen [5]. Auch innerhalb der hochgradigen diffusen Gliome gilt es, das klassische Glioblastom, IDH-Wildtyp gegenüber den hochgradigen diffusen Gliomen vom pädiatrischen Typ, wie z. B. dem diffusen hemisphärischen Gliom mit Histone H3-G34-Mutation oder dem diffusen Mitotiniengliom mit H3-K27-Alteration, zu differenzieren [9].

WHO-Gradierung der diffusen Gliome

Zur Angleichung an die histologische Gradierung der Tumoren in anderen Organsystemen wurde in der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS 2021 die traditionelle Verwendung von römischen Zahlen (WHO-Grade I bis IV) zugunsten von arabischen Zahlen verlassen (ZNS-WHO-Grad 1 bis 4). Um die Besonderheit der ZNS-Tumor-Gradierung nicht nur als Merkmal histologischer Anaplasie, sondern auch als Indikator des natürlichen Krankheitsverlaufs herauszustellen, wird die Anwendung von „ZNS-WHO-Grad“ statt „WHO-Grad“ empfohlen [9]. Zugleich wurde das Prinzip ausgewei-

Hintergrund: Die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegebene Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems (ZNS) wurde 2016 überarbeitet, um molekulare Biomarker aufzunehmen, die für die Diagnosestellung und klinische Entscheidungsfindung wichtig sind. Danach verfeinerte ein internationales Konsortium die ZNS-Tumor-Klassifikation durch einige Empfehlungen, die aktuell in die neue WHO-Klassifikation 2021 eingeflossen sind.

Fragestellung: Welche Neuerungen in der WHO-Klassifikation 2021 haben direkte Auswirkungen auf die Diagnostik und Behandlung von erwachsenen Patienten mit diffusen Gliomen?

Material und Methoden: Die diagnostischen Kriterien der WHO-Klassifikation 2021 für diffuse Gliome wurden bezüglich dieser Fragestellung untersucht.

Ergebnisse: Mutationen in den Isocitratdehydrogenase (IDH)-Genen 1 oder 2 spielen eine entscheidende Rolle bei der Klassifikation von Gliomen. Unter den IDH-mutierten Gliomen identifiziert der Verlust der nukleären ATRX-Expression IDH-mutierte Astrozytome, während der Nachweis einer 1p/19q-Kodeletion für Oligodendrogliome diagnostisch ist. Die Nomenklatur für das IDH-mutierte Glioblastom wurde in Astrozytom, IDH-mutiert, ZNS-WHO-Grad 4 geändert. Die homozygote Deletion des *CDKN2A/B*-Genlocus ist ein molekularer Marker für diese Tumoren. Die Bezeichnungen „anaplastisches Astrozytom“ bzw. „anaplastisches Oligodendrogliom“ für IDH-mutierte Gliome des ZNS-WHO-Grads 3 entfallen. Diffuse astrozytäre Gliome ohne IDH-Mutation, die eine Mutation im Promotor des Telomerase-Reverse-Transkriptase (*TERT*)-Gens, eine Amplifikation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptorgens (*EGFR*), einen kombinierten Gewinn von Chromosom 7 und Verlust von Chromosom 10 (+7/-10) oder mehrere dieser Veränderungen aufweisen, werden jetzt als Glioblastom, IDH-Wildtyp, ZNS-WHO-Grad 4 klassifiziert, auch wenn histologisch weder pathologische Gefäßproliferate noch Nekrosen nachweisbar sind. Zudem wurden neue Gliome vom pädiatrischen Typ eingeführt, die vornehmlich bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftreten und von den o. g. häufigen Gliomen vom adulten Typ differenziert werden.

Diskussion: Die WHO-Klassifikation 2021 hat neben neuen Tumortypen auch grundlegende Veränderungen auf dem Boden neuer molekularpathologischer Erkenntnisse berücksichtigt, welche die diagnostische Präzision erhöhen und die klinische Versorgung durch modifizierte Behandlungsempfehlungen verbessern. Die neue Klassifikation hat zudem große Auswirkungen auf das Design zukünftiger klinischer Studien in der Neuroonkologie.

Schlüsselwörter

EGFR · Glioblastom · Gliom · Isocitratdehydrogenase · TERT

tet, innerhalb eines bestimmten Tumortyps zu gradieren. Beispielsweise wird das IDH-mutierte Astrozytom nun in die ZNS-WHO-Grade 2, 3 und 4 unterteilt, wohingegen die bisherige Unterteilung in „diffuses Astrozytom, IDH-mutiert, WHO-Grad II“, „anaplastisches Astrozytom, IDH-mutiert, WHO-Grad III“ und „Glioblastom, IDH-mutiert, WHO-Grad IV“ nicht mehr empfohlen wird [6, 9].

NOS- und NEC-Diagnosen

Der Zusatz „NOS“ („*not otherwise specified*“) wird der Empfehlung des cIMPACT-NOW-Konsortiums [2] folgend in der WHO-Klassifikation 2021 solchen Diagnosen zugeordnet, bei denen die für eine

integrierte histomolekulare Klassifikation erforderlichen molekularpathologischen Analysen gar nicht, nur unvollständig oder ohne definitives Ergebnis durchgeführt werden konnten [9]. Das kann u. a. der Fall sein, wenn nicht genügend Gewebe zur molekularen Abklärung vorhanden ist, die benötigten molekularpathologischen Testverfahren nicht verfügbar sind oder z. B. aufgrund qualitativ unzureichender (degradiert) DNA kein aussagekräftiges Ergebnis erzielt werden konnte. Der Zusatz „NOS“ zeigt in solchen Fällen an, dass es sich nicht um eine vollständige, d. h. integrierte Diagnose nach WHO-Kriterien handelt, sondern lediglich eine histologische Einordnung erfolgte. Insgesamt sollten „NOS-Diagnosen“ aufgrund

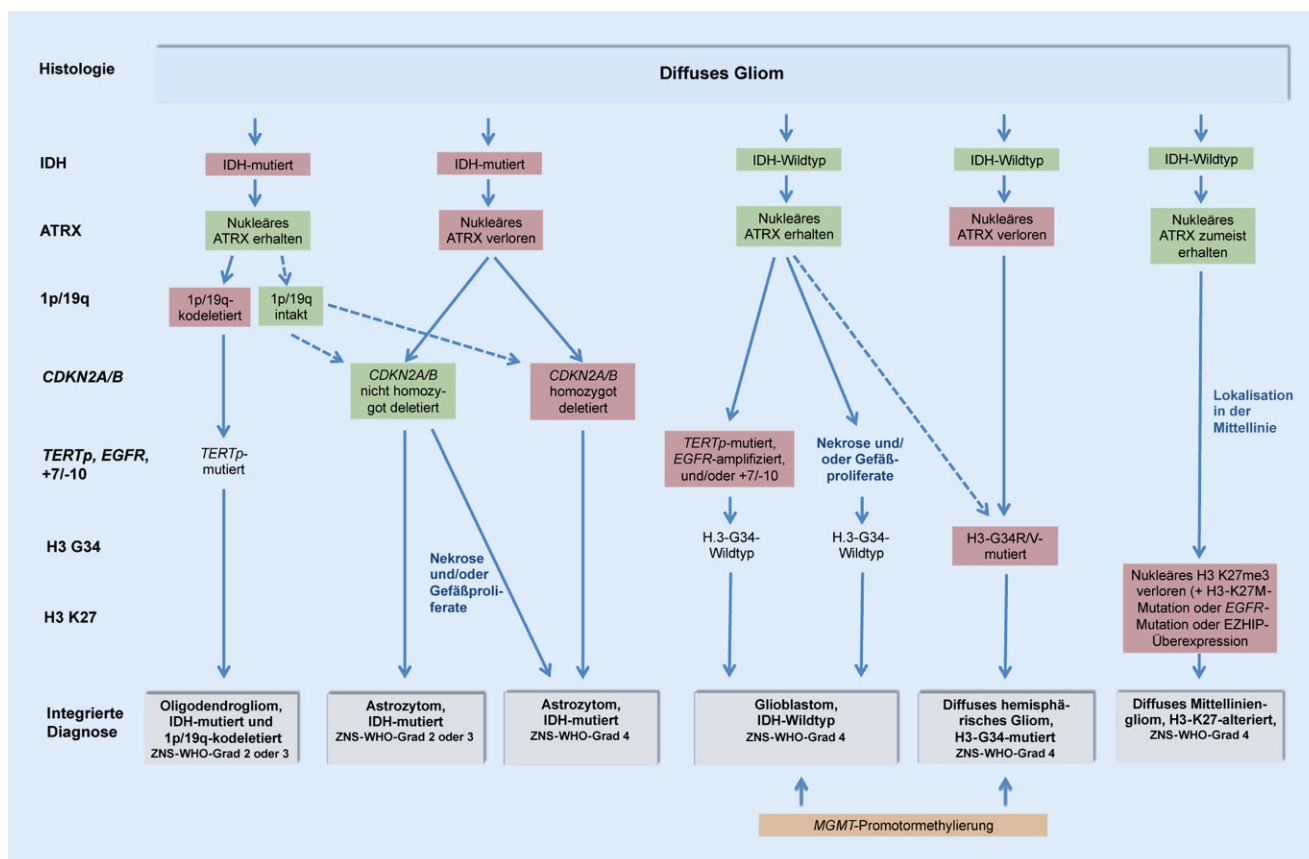


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der integrierten Diagnostik der diffusen Gliome vom adulten Typ und der beiden häufigsten diffusen Gliome vom pädiatrischen Typ, die durch Histon-H3-Alterationen charakterisiert sind (modifiziert nach [18]). Im Regelfall erfolgt zusätzlich zum histologischen Nachweis eines diffusen Glioms die Bestimmung des IDH-Mutations-Status und der nukleären Expression von ATRX. Bei IDH-mutierten Gliomen mit erhaltener nukleärer ATRX-Expression muss der 1p/19q-Kodeletions-Status untersucht werden. IDH-mutierte Gliome mit Verlust der nukleären ATRX-Expression und/oder fehlendem Nachweis einer 1p/19q-Kodeletion werden bei Nachweis einer homozygoten *CDKN2A/B*-Deletion und/oder pathologischen Gefäßproliferaten und/oder Nekrosen in den ZNS-WHO-Grad 4 eingestuft. Bei diffusen Gliomen ohne IDH-Mutation und ohne nukleären ATRX-Verlust sprechen pathologische Gefäßproliferate und/oder Nekrosen und/oder mindestens eine der folgenden Veränderungen für die Klassifikation als Glioblastom, IDH-Wildtyp, ZNS-WHO-Grad 4: Mutation im *TERTp*-Promotor (*TERTp*), *EGFR*-Amplifikation oder +7/-10-Kopienzahl-Veränderung. Bei hemisphärischen diffusen Gliomen ist der Nachweis einer Histon-H3-G34-Mutation diagnostisch für ein diffuses hemisphärisches Gliom, H3-G34-mutiert, ZNS-WHO-Grad 4. Diese Tumoren zeigen häufig auch einen Verlust der nukleären ATRX-Expression. Der Verlust der nukleären Expression von H3 K27me3 in einem IDH-Wildtyp-diffusen Gliom, das in mittelliniennahen Strukturen wie Thalamus, Brücke, Hirnstamm und Rückenmark lokalisiert ist, spricht für ein diffuses Mittelliniengliom mit H3-K27-Alteration, ZNS-WHO-Grad 4. Am häufigsten haben diese Tumoren zusätzlich eine H3-K27M-Mutation, seltener eine *EGFR*-Mutation oder eine EZHIP-Überexpression. Insbesondere bei Glioblastomen, IDH-Wildtyp und diffusen hemisphärischen Gliomen, H3-G34-mutiert, wird der Methylierungsstatus des *MGMT*-Promotors als prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine alkylierende Chemotherapie bestimmt

ihrer geringeren diagnostischen Präzision möglichst vermieden werden.

Der Zusatz „NEC“ („not elsewhere classified“) zur Diagnose wird verwendet, wenn alle erforderlichen molekularen Tests erfolgreich durchgeführt wurden, aber trotzdem keine eindeutige Zuordnung zu einem der in der WHO-Klassifikation etablierten Tumortypen möglich ist [2, 9]. Hierbei handelt es sich dann häufig um deskriptive Diagnosen bei diagnostisch besonders schwierigen Fällen oder um

neue Tumortypen, die bislang nicht in der WHO-Klassifikation berücksichtigt sind.

Bedeutung neuer molekular-diagnostischer Methoden

Die mikroarraybasierte DNA-Methylierungsanalyse [10] wird zunehmend als Instrument zur Verbesserung der Klassifikation von Hirntumoren und zur Unterstützung der Differenzialdiagnose bei Tumoren verwendet, bei denen die Diagnose allein aufgrund der Histologie schwierig

ist. Ein größerer Anteil der histologisch klassifizierten Glioblastome des Kleinhirns wurde beispielsweise durch DNA-Methylierungs-Analysen verschiedenen anderen Tumorentitäten zugeordnet, einschließlich der neu identifizierten hochgradigen Astrozytome mit piloiden Merkmalen [11, 12], deren eindeutige Klassifikation ohne den Nachweis ihres spezifischen DNA-Methylierungs-Profiles nicht möglich ist [9]. Aufgrund der zunehmenden diagnostischen Bedeutung der DNA-Methylierungs-basierten Hirntumordiagnostik

Tab. 1 Einteilung der diffusen Gliome gemäß der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS 2021 [9]	
Diagnose	ZNS-WHO-Grad
<i>Diffuse Gliome vom adulten Typ</i>	
Astrozytom, IDH-mutiert	2, 3 oder 4
Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert	2 oder 3
Glioblastom, IDH-Wildtyp	4
<i>Diffuse niedriggradige Gliome vom pädiatrischen Typ</i>	
Diffuses Astrozytom, MYB- oder MYBL1-alteriert	1
Angiozentrisches Gliom	1
Polymorpher niedriggradiger neuroepithelialer Tumor des Jugendalters	1
Diffuses niedriggradiges Gliom, MAPK-Signalweg-alteriert	–
<i>Diffuse hochgradige Gliome vom pädiatrischen Typ</i>	
Diffuses Mittelliniengliom, H3-K27-alteriert	4
Diffuses hemisphärisches Gliom, H3-G34-mutiert	4
Diffuses hochgradiges Gliom vom pädiatrischen Typ, IDH- und H3-Wildtyp	4
Hemisphärisches Gliom vom infantilen Typ	–

wurde dieses histologieunabhängige Diagnoseverfahren in der WHO-Klassifikation 2021 erstmalig berücksichtigt [9]. Zusätzlich wurden zahlreiche neue molekulare Biomarker eingeführt, die für die Diagnosestellung bei bestimmten Hirntumoren entweder obligat sind oder diese zumindest wesentlich untermauern können. **Tab. 2** gibt einen Überblick über die wichtigsten diagnostischen Biomarker für diffuse Gliome [9].

WHO-Klassifikation der diffusen Gliome vom adulten Typ

Im Folgenden werden die wichtigsten Neuerungen in der Diagnostik der diffusen Gliome vom adulten Typ gemäß der WHO-Klassifikation 2021 [9] dargestellt.

Astrozytom, IDH-mutiert

Entsprechend den Empfehlungen von cIMPACT-NOW [6] wurden die Bezeich-

Tab. 2 Übersicht über die gemäß der WHO-Klassifikation der Tumoren des ZNS 2021 [9] für die Diagnostik von diffusen Gliomen relevanten genetischen bzw. chromosomalen Alterationen	
Diagnose	Gen/Chromosom: Alteration
Astrozytom, IDH-mutiert	IDH1/IDH2: Mutation
	ATRX: Mutation/Verlust der nukleären Expression
	CDKN2A/B: homozygote Deletion
Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert	IDH1/IDH2: Mutation
	1p/19q: Kodeletion
Glioblastom, IDH-Wildtyp	IDH1/IDH2: Wildtyp
	Histon H3: Wildtyp
	TERT-Promotor: Mutation
	EGFR: Amplifikation
	+7/–10: Kopienzahlveränderung
	MGMT: Promotormethylierung
Diffuses Astrozytom, MYB- oder MYBL1-alteriert	MYB: Fusion MYBL1: Fusion
Angiozentrisches Gliom	MYB-QKI: Fusion
Polymorpher niedriggradiger neuroepithelialer Tumor des Jugendalters	BRAF: V600-Mutation
	FGFR: Fusionen
Diffuses niedriggradiges Gliom, MAPK-Signalweg-alteriert	BRAF: V600-Mutation
	FGFR1: interne Tandemduplikation
Diffuses Mittelliniengliom, H3-K27-alteriert	H3 K27me3: Verlust der nukleären Expression
	H3-3A: K27M-Mutation
	H3C2/H3C3: K27M-Mutation
	EZH2: Überexpression
	EGFR: Mutation/Amplifikation
Diffuses hemisphärisches Gliom, H3-G34-mutiert	H3-3A: G34-R/V-Mutation
Diffuses hochgradiges Gliom vom pädiatrischen Typ, IDH- und H3-Wildtyp	IDH1/IDH2: Wildtyp
	H3 K27/H3 G34: Wildtyp
	MYCN: Amplifikation
	EGFR: Amplifikation
	PDGFRA: Amplifikation
	DNA-Methylierungsprofil
Hemisphärisches Gliom vom infantilen Typ	NTRK1/NTRK2/NTRK3: Fusion
	ALK: Fusion
	ROS: Fusion
	MET: Fusion

nung der IDH-mutierten Astrozytome und deren Gradierung aktualisiert [9]. Statt der bisherigen Unterteilung in drei unterschiedliche Tumorentitäten („diffuses Astrozytom“, „anaplastisches Astrozytom“, „Glioblastom“) werden diese Tumoren als ein einziger Tumortyp mit der Bezeichnung „Astrozytom, IDH-mutiert“ zusammengefasst. Das spiegelt einerseits die gemeinsame Biologie dieser Tumoren wider und macht in der Namensgebung klar, dass sich diese Tumoren pathogenetisch und klinisch vom „Glioblastom, IDH-Wildtyp“ klar abgrenzen, auch wenn

die Histologie bei ZNS-WHO-Grad-4-Tumoren ähnlich ist. Die Unterscheidung zwischen ZNS-WHO-Grad 2 und 3 beruht auf der mitotischen Aktivität, wobei ein klarer Grenzwert aufgrund fehlender klinisch-prognostischer Korrelate nicht definiert werden konnte [6, 9]. Dies kann im Einzelfall zu unterschiedlichen Beurteilungen führen. Zudem wurde die prognostische Bedeutung der WHO-Gradierung bei Patienten mit IDH-mutierten Astrozytomen anhand von retrospektiven Fallkohorten hinterfragt [13]. Angesichts dieser Problematik schließen aktuelle kli-

nische Studien, wie beispielsweise die EORTC-1635-(IWOT)(NCT03763422)-Studie, Tumoren beider ZNS-WHO-Grade ein. Darüber hinaus hängt die Diagnose eines IDH-mutierten Astrozytoms, ZNS-WHO-Grad 4, nicht mehr nur von histologischen Kriterien ab, d.h. vom Vorliegen von pathologischen Gefäßproliferaten und/oder Nekrosen, sondern kann durch den molekularen Nachweis einer homozygoten Deletion im Genlocus für die zyklinabhängigen Kinaseinhibitoren 2A und 2B (*CDKN2A/B*) begründet werden [6, 9]. Eine homozygote *CDKN2A/B*-Deletion wurde mit einer deutlich schlechteren Prognose bei Patienten mit IDH-mutierten Astrozytomen assoziiert [14] und ist daher ausreichend, um unabhängig vom histologischen Nachweis von Gefäßproliferaten und/oder Nekrosen ein IDH-mutiertes Astrozytom in den ZNS-WHO-Grad 4 einzuordnen [9].

Im diagnostischen Alltag reicht bei IDH-mutierten Gliomen der immunhistochemische Nachweis eines Verlusts der nukleären Expression von ATRX („alpha thalassemia/mental retardation syndrome, nondeletion type, X-linked“) in den Tumorzellen aus, um die Diagnose eines IDH-mutierten Astrozytoms zu stellen [3, 9]. Der molekularpathologische Ausschluss einer 1p/19q-Kodeletion ist dann zur Differenzialdiagnose gegenüber einem „Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert“ nicht notwendig. Andererseits müssen IDH-mutierte Gliome ohne ATRX-Verlust in jedem Fall auf eine 1p/19q-Kodeletion hin getestet werden, um IDH-mutierte Astrozytome von IDH-mutierten und 1p/19q-kodeletierten Oligodendrogliomen zu unterscheiden.

Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert

Diagnostisch essenziell ist für diese Tumoren der gemeinsame Nachweis einer IDH-Mutation und eines kombinierten vollständigen Verlusts der Chromosomenarme 1p und 19q [9]. Auch diese Tumoren wurden unabhängig vom Malignitätsgrad in einem Tumortyp zusammengefasst. Die Unterscheidung zwischen ZNS-WHO-Grad 2 und 3 erfolgt weiterhin nach histologischen Kriterien, insbesondere sprechen eine erhöhte mitotische Aktivität, pathologische Ge-

fäßproliferate und Nekrosen für eine Einordnung als „Oligodendrogliom, IDH-mutiert und 1p/19q-kodeletiert, ZNS-WHO-Grad 3“. Der Terminus „anaplastisches Oligodendrogliom“ wird nicht mehr empfohlen [9]. Die klinische Bedeutung dieser histologiebasierten Gradierung bleibt jedoch umstritten und aktuelle klinische Studien wie CODEL (NCT00887146) umfassen Patienten mit oligodendroglialen Tumoren beider ZNS-WHO-Grade. Ähnlich wie bei IDH-mutierten Astrozytomen wurde eine homozygote *CDKN2A*-Deletion mit kürzerem Überleben in Verbindung gebracht [15], aber diese Veränderung ist im Vergleich zu den IDH-mutierten Astrozytomen und den IDH-Wildtyp-Glioblastomen in den IDH-mutierten und 1p/19q-kodeletierten Oligodendrogliomen viel seltener, d.h., sie kommt nur in weniger als 10% der Tumoren des ZNS-WHO-Grads 3 vor [15], sodass sie im Alltag bei der Gradierung von Oligodendrogliomen bislang keine wesentliche Rolle spielt.

Glioblastom, IDH-Wildtyp

Das Glioblastom, IDH-Wildtyp ist in der WHO-Klassifikation 2021 der einzige verbliebene Tumortyp ohne IDH-Mutation unter den diffusen Gliomen vom adulten Typ [9]. Damit folgt die neue Klassifikation der Erkenntnis, dass diffuse astrozytäre Gliome, IDH-Wildtyp, die histologisch den ZNS-WHO-Graden 2 oder 3 entsprechen, eine biologisch und prognostisch uneinheitliche Gruppe von Tumoren umfassen [16]. So ist der Krankheitsverlauf bei älteren Patienten über 50 Jahre in der Regel ungünstig, während solche Tumoren bei jüngeren Patienten, insbesondere wenn histologisch keine Anaplasie Merkmale vorliegen, oftmals einen indolenten Verlauf mit langem Überleben der Patienten zeigen (s. unten). Insbesondere drei molekulare Veränderungen, d.h. eine Mutation des Telomerase-reverse-Transkriptase(*TERT*)-Promotors, eine Amplifikation des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-Gens (*EGFR*) und eine +7/-10-Kopienzahl-Veränderung, wurden unabhängig voneinander mit einer schlechten Prognose für Patienten mit diffusen IDH-Wildtyp-Astrozytomen assoziiert, die letztlich der Prognose von Patienten mit IDH-Wildtyp-Glioblastomen gleicht [4, 17]. Daher reicht

der Nachweis einer oder mehrerer dieser molekularen Alterationen aus, um ein diffuses astrozytäres Gliom ohne IDH- oder H3-Mutation in den ZNS-WHO-Grad 4 einzuordnen, auch wenn glioblastomtypische histologische Merkmale, d.h. mikrovaskuläre Proliferate und Nekrosen fehlen [4, 9]. Anstelle des ursprünglich von cIMPACT-NOW vorgeschlagenen Begriffs „diffuses Astrozytom, IDH-Wildtyp, mit molekularen Merkmalen eines Glioblastoms, WHO-Grad 4“ [4] können diese Tumoren gemäß WHO-Klassifikation 2021 als „Glioblastom, IDH-Wildtyp, WHO-Grad 4“ eingeordnet werden [9].

Die Methylierung des O6-Methylguanine-DNA-Methyltransferase(*MGMT*)-Promotors bleibt der einzige molekulare Biomarker, der mit dem Ansprechen auf eine alkylierende Chemotherapie bei Patienten mit einem Glioblastom, IDH-Wildtyp assoziiert ist [18]. Die Methylierung des *MGMT*-Promotors wird am häufigsten durch methylierungsspezifische PCR oder durch Pyrosequenzierung bestimmt, und es bestehen weiterhin Herausforderungen bei der Definition der quantitativen und qualitativen Methylierung der *MGMT*-Promotor-Region zwischen einem unmethylierten und einem methylierten Status [19]. Der *MGMT*-Promotor-Status ist kein diagnostischer Marker, und seine klinische Bedeutung bezüglich der Prädiktion von Chemosensitivität ist im Wesentlichen auf IDH-Wildtyp-Glioblastome beschränkt. Dies liegt möglicherweise auch daran, dass das *MGMT*-Gen auf dem langen Arm von Chromosom 10 lokalisiert ist, der in Glioblastomen, IDH-Wildtyp sehr häufig deletiert ist. Der Verlust einer Genkopie in Kombination mit der transkriptionellen Inaktivierung des zweiten Allels durch DNA-Methylierung der Promotorregion führt dazu, dass DNA-Läsionen, die durch eine alkylierende Chemotherapie induziert werden, nicht repariert werden können. Der *MGMT*-Promotor-Status kann für Behandlungsentscheidungen herangezogen werden, z.B. zwischen Strahlentherapie oder Chemotherapie oder Radiochemotherapie bei älteren Glioblastompatienten bzw. für oder gegen eine Chemotherapie mit alkylierenden Wirkstoffen bei rezidiertem Glioblastom [18].

WHO-Klassifikation der diffusen Gliome vom pädiatrischen Typ

Auf Basis neuer molekularer Befunde wurde in der WHO-Klassifikation 2021 eine Reihe meist seltener diffuser Gliome neu eingeführt, die präferenziell bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen vorkommen und deren differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber den o. g. häufigen diffusen Gliomen vom adulten Typ sehr wichtig ist, da sich nicht nur die zugrunde liegenden molekularen Alterationen, sondern auch das klinische Verhalten und die Therapie erheblich unterscheiden. Besonders wichtig ist dabei die Identifizierung von prognostisch günstigen niedriggradigen diffusen Gliomen vom pädiatrischen Typ, die mehrheitlich dem ZNS-WHO-Grad 1 entsprechen, sowie die Abgrenzung von hochgradigen diffusen Gliomen vom pädiatrischen Typ, insbesondere den Histon-H3-mutierten diffusen Gliomen, vom klassischen Glioblastom, IDH-Wildtyp.

Diffuse niedriggradige Gliome vom pädiatrischen Typ

Histologisch niedriggradige diffuse Gliome des IDH-Wildtyps müssen in jedem Fall molekularpathologisch weitergehend aufgearbeitet werden. Dies umfasst bei erwachsenen Patienten zunächst die Untersuchung auf glioblastomassoziierte genetische Marker, insbesondere *TERT*-Promotor-Mutation, *EGFR*-Amplifikation und die +7/-10-Kopienzahl-Veränderung [4, 9]. Falls mindestens einer dieser Marker positiv ist, kann der Tumor als Glioblastom, IDH-Wildtyp klassifiziert [9] und entsprechend behandelt werden [18]. Wenn diese Marker negativ ausfallen, sollte die Möglichkeit eines diffusen niedriggradigen Glioms vom pädiatrischen Typ durch Testung der entsprechenden Biomarker (u. a. *BRAF*-Mutation, Mutationen oder Genfusionen der Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptor[*FGFR*]-Genfamilie sowie *MYB*- oder *MYBL*-Fusionen, siehe ■ Tab. 2) für diese Tumoren abgeklärt werden. Dies gilt insbesondere bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Diesbezüglich kann oftmals auch eine Mikroarray-basierte DNA-Methylierungs-Analyse diagnostisch wegweisende Befunde liefern.

Patienten mit einem diffusen niedriggradigen Gliom vom pädiatrischen Typ zeigen meist einen günstigen klinischen Verlauf und benötigen im Regelfall keine aggressive postoperative Behandlung [5, 20, 21].

Diffuse hochgradige Gliome vom pädiatrischen Typ

Diese Tumorgruppe umfasst vier verschiedene Gliomtypen (■ Tab. 1). Unter diesen tritt das seltene „hemisphärische Gliom vom infantilen Typ“ ausschließlich im Neugeborenenalter auf und ist molekular durch das Vorkommen von Fusionsgenen unter Beteiligung der Gene *NTRK1*, 2 oder 3, *ALK*, *ROS1* oder *MET* gekennzeichnet, die zugleich als Zielstrukturen für entsprechende medikamentöse Inhibitoren fungieren können [22, 23]. Die „diffusen hochgradigen Gliome vom pädiatrischen Typ, IDH-Wildtyp und H3-Wildtyp“ unterscheiden sich molekular von den klassischen Glioblastomen, IDH-Wildtyp [24] und können am einfachsten mithilfe der Mikroarray-basierten DNA-Methylierungs-Analyse abgegrenzt werden [10]. Weiterhin wichtige und häufiger auch bei Erwachsenen auftretende Tumoren sind die diffusen Gliome mit H3-G34-Mutation oder H3-K27-Alteration, die im Folgenden kurz besprochen werden.

H3-G34-mutiertes diffuses hemisphärisches Gliom

Diese Tumoren sind durch Missense-Mutationen im Codon 34 des Histon-H3-Gens *H3-3A* gekennzeichnet [24–27]. In der WHO-Klassifikation von 2016 waren sie noch unter den Glioblastomen, IDH-Wildtyp subsumiert [1]. Sie zeigen jedoch distinkte molekulare und klinische Merkmale, einschließlich eines charakteristischen DNA-Methylierungs-Musters [10], sowie eine präferenzielle Manifestation in der Großhirnhemisphäre bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Daher schlug cIMPACT-NOW vor, diese H3-G34-mutierten diffusen hemisphärischen Gliome, ZNS-WHO-Grad 4 als eigenständigen Tumortyp zu betrachten [4], was dann in der WHO-Klassifikation 2021 umgesetzt wurde [9]. H3-G34-mutierte diffuse hemisphärische Gliome weisen in bis zu 80 %

der Fälle eine Methylierung des *MGMT*-Promotors auf [25, 26], d. h. deutlich häufiger als klassische Glioblastome und diffuse Mittelligiome mit H3-K27M-Alteration. Die Behandlung mit Strahlentherapie und Temozolomid sollte daher wahrscheinlich bis zum Vorliegen anderer spezifischer Studienergebnisse beibehalten werden [18].

Diffuses Mittelliniengliom, H3-K27-alteriert

Diese im Bereich mittelliniennaher Strukturen wie Thalamus, Brücke, Hirnstamm und Rückenmark hauptsächlich bei Kindern, Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen auftretenden Tumoren wurden erstmalig 2016 als diffuse Mittelliniengliome mit H3-K27M-Mutation in die WHO-Klassifikation aufgenommen [1]. Neuere Arbeiten haben gezeigt, dass es vier verschiedene, molekular definierte Subtypen gibt, deren verbindendes Merkmal eine starke Reduktion der Trimethylierung des Lysins in der Position 27 des Histons H3 ist, welche sich immunhistochemisch durch einen Verlust der nukleären Expression von H3 K27me3 in den Tumorzellen nachweisen lässt [9]. In der WHO-Klassifikation 2021 wird daher der Begriff „diffuses Mittelliniengliom, H3-K27-alteriert“ für diesen Tumortyp eingeführt [9]. Am häufigsten liegt dabei eine *H3-3A-K27M*-Mutation vor. Seltener sind K27M-Mutationen in den Histon-H3-Genen *H3C2* oder *H3C3* [28], eine Überexpression von EZHIP [29] oder eine aktivierende Mutation im *EGFR*-Gen nachweisbar [30, 31]. Letztere finden sich gehäuft bei bithalamischen diffusen Mittelliniengliomen [30], während *H3C2/3-K27M*-Mutationen hauptsächlich bei diffusen intrinsischen Pongliomen vorkommen [28]. H3-K27M-Mutationen können selten auch in Ependymomen oder anderen Gliomen außerhalb der Mittellinie nachgewiesen werden, was aber nicht ausreicht, um die Diagnose eines diffusen Mittellinienglioms mit H3-K27-Alteration stellen zu können [6]. H3-K27-alterierte diffuse Mittelliniengliome zeigen meist keine Methylierung des *MGMT*-Promotors und der Wert einer therapeutischen Maßnahme über die Operation, soweit möglich, hinaus, gefolgt von der Strahlentherapie, bleibt unklar [32].

Implikationen für klinische Studien

Die neue WHO-Klassifikation wirft einerseits die Frage auf, ob aktuelle klinische Studienprotokolle nachträglich modifiziert werden müssen, und hat andererseits auch Folgen für das Design und die Einschlusskriterien neuer Studien. Es erscheint sinnvoll, die neue Definition des Glioblastoms, IDH-Wildtyp zu berücksichtigen, d. h., auch Patienten, bei denen die Diagnose allein auf Basis molekularpathologischer Befunde gestellt wurde (s. oben), in klinischen Studien zuzulassen, zumindest wenn diese neu entworfen werden. Für IDH-mutierte und 1p/19q-kodeletierte Oligodendrogliome und IDH-mutierte Astrozytome gibt es weitgehenden Konsens, dass Patienten mit Tumoren der ZNS-WHO-Grade 2 und 3 gemeinsam in klinischen Studien behandelt werden. Wie zukünftig mit Patienten mit IDH-mutierten Astrozytomen des Grads 4 verfahren wird, ist offen, aber zumindest der Einschluss in Glioblastomstudien der Phasen II und III erscheint nicht sinnvoll. Offen bleibt die Frage, ob Patienten mit H3-G34-mutierten diffusen hemisphärischen Gliomen weiterhin in Glioblastomstudien eingeschlossen werden sollten. Falls spezifische Studien für diese Patienten verfügbar werden, sollten diese neuen Studien priorisiert werden. Andererseits sollte man, insbesondere bei Phase-I-Studien, mit der Prüfung neuer Therapien eher offen für den Einschluss möglichst vieler verschiedener glialer Tumortypen sein. Die Bedeutung einer weitergehenden molekularen Subtypisierung, z. B. in die durch unterschiedliche DNA-Methylierungs-Muster charakterisierten Subklassen von IDH-Wildtyp-Glioblastomen [10], im Hinblick auf Studieneinschluss und Stratifizierung von Patienten ist aktuell noch unklar, könnte aber in Abhängigkeit von den zu untersuchenden Therapieansätzen in Zukunft ebenso wie die Bestimmung prädiktiver molekularer Biomarker an Relevanz gewinnen.

Schlussfolgerungen

Die neue WHO-Klassifikation [9] hat die Unterscheidung von IDH-mutierten Gliomen und Gliomen ohne IDH-Mutationen (IDH-Wildtyp) des Erwachsenenalters weiter geschärft und die unterschiedlichen

biologischen und klinischen Eigenschaften dieser Tumoren durch Änderungen der Nomenklatur noch klarer herausgestellt. Während der traditionelle Begriff „Glioblastom“ jetzt ausschließlich auf astrozytäre Gliome des IDH-Wildtyps beschränkt ist, ist er insofern umfassender geworden, als histologisch niedriggradige Astrozytome ohne IDH- und ohne Histon-H3-Mutationen nun ebenfalls als IDH-Wildtyp-Glioblastom diagnostiziert werden, wenn sie eine *TERT*-Promotor-Mutation, eine *EGFR*-Amplifikation und/oder eine +7/-10-Kopienzahl-Veränderung aufweisen. Die Umbenennung und Zusammenfassung der IDH-mutierten Astrozytome unter der Diagnose „Astrozytom, IDH-mutiert“ grenzt diese Tumoren strikt von den Glioblastomen ohne IDH-Mutation ab. Zudem wurde mit der homozygoten *CDKN2A/B*-Deletion ein molekularer Biomarker für den ZNS-WHO-Grad 4 bei diesen Tumoren eingeführt und die diagnostische Bedeutung eines nukleären Expressionsverlusts von *ATRX* gestärkt. Eine weitere wesentliche Neuerung betrifft die klare Trennung zwischen diffusen Gliomen vom pädiatrischen Typ, die typischerweise, aber nicht ausschließlich im Kindesalter auftreten, mit Einführung neuer Tumortypen, von den häufigsten drei Gliomtypen vom adulten Typ. Schließlich werden in der WHO-Klassifikation 2021 nicht nur eine Vielzahl neuer molekularer Biomarker, sondern auch ganz neue molekularpathologische Diagnoseverfahren, wie die Mikroarray-basierte DNA-Methylierungs-Analyse, eingeführt, mit deren Hilfe sich eine histologieunabhängige Präzisierung der Hirntumorklassifikation erreichen lässt und die für die Klassifikation bestimmter Tumortypen, z. B. der diffusen hochgradigen Gliome vom pädiatrischen Typ, IDH-Wildtyp und H3-Wildtyp und des hochgradigen Astrozytoms mit piloiden Merkmalen, unentbehrlich ist [9]. Diese Neuerungen haben unmittelbare Auswirkungen sowohl auf die klinische Praxis als auch auf das Design klinischer Studien, da sich klinische Studien jetzt einerseits stärker auf molekular definierte Tumortypen fokussieren, z. B. nur auf IDH-mutierte Astrozytome, andererseits innerhalb dieser Tumortypen jedoch umfassender sein können, d. h., Tumoren unterschiedlicher Gradierung einschließen können. Im

klinischen Alltag bedeuten diese molekularpathologischen Weiterentwicklungen aber auch einen deutlich erhöhten diagnostischen Aufwand, der sich nicht zuletzt in einer längeren Bearbeitungsdauer bis zur finalen integrierten Diagnosestellung niederschlägt. Weiterhin bedarf es der Etablierung und kontinuierlichen Weiterentwicklung der erforderlichen Methoden, einschließlich neuer Technologien wie der Next-generation-Sequenzierung und der globalen DNA-Methylierungs-Analysen, sowie der Implementierung dieser unverzichtbaren Diagnoseverfahren als diagnostische Routineleistung mit entsprechender Kostenübernahme durch die zuständigen Kostenträger.

Fazit für die Praxis

- Die Diagnose Glioblastom, IDH-Wildtyp ist gemäß der WHO-Klassifikation 2021 auf diffuse Gliome des ZNS-WHO-Grads 4 ohne IDH- oder H3-Mutationen beschränkt.
- Eine glioblastomassoziierte genetische Signatur, die durch eine *TERT*-Promotor-Mutation, eine *EGFR*-Amplifikation und/oder einen kombinierten Gewinn von Chromosom 7 und Verlust von Chromosom 10 (+7/-10) definiert ist, reicht für die Diagnose eines Glioblastoms, IDH-Wildtyp aus, auch wenn in einem diffusen astrozytären Gliom ohne IDH-Mutation die traditionellen histologischen Merkmale wie pathologische Gefäßproliferate und Nekrosen fehlen.
- IDH-mutierte Astrozytome werden als ein einziger Tumortyp betrachtet, der dem ZNS-WHO-Grad 2, 3 oder 4 entsprechen kann. Der Nachweis einer homozygoten *CDKN2A/B*-Deletion ist ein molekularer Marker für den ZNS-WHO-Grad 4 in diesen Tumoren, unabhängig davon, ob histologisch Nekrosen und/oder pathologische Gefäßproliferate nachweisbar sind.
- Die drei häufigsten diffusen Gliome vom adulten Typ, die typischerweise bei Erwachsenen auftreten, müssen von verschiedenen selteneren diffusen Gliomen vom pädiatrischen Typ abgegrenzt werden, die vornehmlich bei Kindern, Jugendlichen oder jungen Erwachsenen auftreten. Hierzu gehören einerseits hochmaligne Gliome, wie das H3-G34-mutierte diffuse hemisphärische Gliom und das H3-K27-alterierte diffuse Mittelliniengliom, und andererseits auch diverse diffuse niedriggradige Gliome vom pädiatrischen Typ, die sich klinisch indolent verhalten.

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Michael Weller**

Kliniken für Neurologie und Neurochirurgie,
Klinisches Neurozentrum, Universitätsspital
und Universität Zürich
Frauenklinikstraße 26, 8091 Zürich, Schweiz
michael.weller@usz.ch

Funding. Open access funding provided by University of Zurich

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Weller hat Forschungsförderung von Apogenix, Merck, Sharp & Dohme, Merck (EMD), Philogen und Quercis sowie Honorare für Vorträge oder Beratung von Adastra, Bayer, Bristol Meyer Squibb, Medac, Merck, Sharp & Dohme, Merck (EMD), Nerviano Medical Sciences, Novartis, Orbus, Philogen und yMabs erhalten. E. Le Rhun hat Honorare für Vorträge oder Beratung von Adastra, Bayer, Janssen, Leo Pharma und Seattle Genetics erhalten. C.B. Knobbe-Thomsen und G. Reifenberger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

The WHO classification of tumors of the central nervous system 2021. Changes in the diagnostics of diffuse gliomas and implications for clinical practice

Background: The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the central nervous system (CNS) was revised in 2016 to incorporate molecular biomarkers of importance for tumor diagnostics and clinical decision making. Thereafter, the cIMPACT-NOW consortium published a series of recommendations for the future classification of CNS tumors that have subsequently been incorporated into the new WHO classification 2021.

Objectives: Which changes in the WHO classification 2021 directly affect the diagnosis and treatment of adult patients with diffuse gliomas?

Materials and methods: The criteria of the WHO classification 2021 for diffuse gliomas were examined with regard to this question.

Results: Mutations in the isocitrate dehydrogenase (IDH) genes 1 or 2 remain important for the classification of diffuse gliomas. Among IDH-mutant gliomas, loss of nuclear ATRX expression identifies IDH-mutant astrocytomas, while 1p/19q codeletion is diagnostic for IDH-mutant and 1p/19q-codeleted oligodendrogliomas. The nomenclature for IDH-mutant glioblastoma was changed to astrocytoma, IDH-mutant, CNS WHO grade 4. Homozygous deletion of the *CDKN2A/B* gene locus is a novel molecular biomarker for these tumors. IDH-wildtype diffuse astrocytomas carrying a telomerase reverse transcriptase (*TERT*) promoter mutation, epidermal growth factor (*EGFR*) gene amplification, and/or combined gains of chromosome 7 and losses of chromosome 10 (+7/-10) are now classified as IDH-wildtype glioblastomas, even when histology shows no microvascular proliferation and/or necrosis. In addition, several new pediatric-type diffuse gliomas have been introduced that must be distinguished from the more common adult-type diffuse gliomas.

Conclusions: The 2021 WHO classification 2021 introduces new tumor types and implements fundamental conceptual changes based on new molecular findings, which increase diagnostic precision and improve clinical care through modified treatment recommendations. The new WHO classification also has a major impact on the design of future clinical trials in neuro-oncology.

Keywords

EGFR · Glioblastoma · Glioma · Isocitrate dehydrogenase · TERT

Literatur

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G et al (2016) The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 131:803–820
2. Louis DN, Wesseling P, Paulus W et al (2018) cIMPACT-NOW update 1: not otherwise specified (NOS) and not elsewhere classified (NEC). *Acta Neuropathol* 135:481–484
3. Louis DN, Giannini C, Capper D et al (2018) cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol* 135:639–642
4. Brat DJ, Aldape K, Colman H et al (2018) cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for „diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV“. *Acta Neuropathol* 136:805–810
5. Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW et al (2019) cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAFV600E mutation. *Acta Neuropathol* 137:683–687
6. Brat DJ, Aldape K, Colman H et al (2020) Recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol* 139:603–608
7. Louis DN, Wesseling P, Aldape K et al (2020) cIMPACT update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol* 30:844–856
8. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, Fouladi M, Gilbert MR, Gilbertson RJ, Hawkins C, Merchant TE, Pajtler K, Venneti S, Louis DN (2020) cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathol* 30(5):863–866
9. Louis DN, Perry A, Wesseling P et al (2021) The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 23:1231–1251
10. Capper D, Jones DTW, Sill M et al (2018) DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature* 555:469–474
11. Reinhardt A, Stichel D, Schrimpf D et al (2018) Anaplastic astrocytoma with piloid features, a novel molecular class of IDH wildtype glioma with recurrent MAPK pathway, CDKN2A/B and ATRX alterations. *Acta Neuropathol* 136:273–291

12. Reinhardt A, Stichel D, Schrimpf D et al (2019) Tumors diagnosed as cerebellar glioblastoma comprise distinct molecular entities. *acta neuropathol commun* 7:163
13. Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D et al (2015) IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol* 129:867–873
14. Shirahata M, Ono T, Stichel D et al (2018) Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol* 136:153–166
15. Appay R, Dehais C, Maurage CA et al (2019) CDKN2A homozygous deletion is a strong adverse prognosis factor in diffuse malignant IDH-mutant gliomas. *Neuro Oncol* 21:1519–1528
16. Reuss DE, Kratz A, Sahm F et al (2015) Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol* 130(3):407–417
17. Stichel D, Ebrahimi A, Reuss D et al (2018) Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDHwt astrocytoma to glioblastoma. *Acta Neuropathol* 136:793–803
18. Weller M, van den Bent M, Preusser M et al (2021) EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* 18:170–186
19. Hegi ME, Genbrugge E, Gorlia T et al (2019) MGMT promoter methylation cutoff with safety margin for selecting glioblastoma patients into trials omitting temozolomide. A pooled analysis of four clinical trials. *Clin Cancer Res* 25:1809–1816
20. Wefers AK, Stichel D, Schrimpf D et al (2020) Isomorphic diffuse glioma is a morphologically and molecularly distinct tumour entity with recurrent gene fusions of MYBL1 or MYB and a benign disease course. *Acta Neuropathol* 139(1):193–209
21. Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K et al (2020) Integrated molecular and clinical analysis of 1,000 pediatric low-grade gliomas. *Cancer Cell* 37(4):569–583
22. Guerreiro-Stucklin AS, Ryall S et al (2019) Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun* 10(1):4343
23. Clarke M, Mackay A, Ismer B et al (2020) Infant high-grade gliomas comprise multiple subgroups characterized by novel targetable gene fusions and favorable outcomes. *Cancer Discov* 10(7):942–963
24. Korshunov A, Schrimpf D, Ryzhova M et al (2017) H3-IDH-wild type pediatric glioblastoma is comprised of molecularly and prognostically distinct subtypes with associated oncogenic drivers. *Acta Neuropathol* 134(3):507–516
25. Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY et al (2012) Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 482:226–231
26. Sturm D, Witt H, Hovestadt V et al (2012) Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 22:425–437
27. Korshunov A, Capper D, Reuss D et al (2016) Histologically distinct neuroepithelial tumors with histone 3 G34 mutation are molecularly similar and comprise a single nosologic entity. *Acta Neuropathol* 131:137–146
28. Castel D, Philippe C, Calmon R et al (2015) 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
29. Castel D, Kergrohen T, Tauziède-Espariat A et al (2020) Histone H3 wild-type DIPG/DMG overexpressing EZHIP extend the spectrum diffuse midline gliomas with PRC2 inhibition beyond H3-K27M mutation. *Acta Neuropathol* 139(6):1109–1113
30. Mondal G, Lee JC, Ravindranathan A et al (2020) Pediatric bithalamic gliomas have a distinct epigenetic signature and frequent EGFR exon 20 insertions resulting in potential sensitivity to targeted kinase inhibition. *Acta Neuropathol* 139(6):1071–1088
31. Sievers P, Sill M, Schrimpf D et al (2021) A subset of pediatric-type thalamic gliomas share a distinct DNA methylation profile, H3K27me3 loss and frequent alteration of EGFR. *Neuro Oncol* 23(1):34–43
32. Vitanza NA, Monje M (2019) Diffuse intrinsic pontine glioma: from diagnosis to next-generation clinical trials. *Curr Treat Options Neurol* 21:37

Hämostase Update Topaktuell und praxisnah

25. und 26. März 2022 aus Berlin

Umfangreiches Update-Wissen so flexibel wie noch nie: Erstmals findet das Hämostase-Update-Seminar als Hybridveranstaltung statt. Bilden Sie sich vor Ort mit Kolleginnen und Kollegen oder bequem von zuhause aus fort – die Zertifizierung ist für beide Formate beantragt.

Das Update-Konzept: Die wichtigsten Neuerungen des vergangenen Jahres aus der Hämostaseologie werden unter der wissenschaftlichen Leitung von Edelgard Lindhoff-Last (Frankfurt), Robert Klamroth (Berlin), Sebastian Schellong (Dresden) und Ute Scholz (Leipzig) kritisch selektiert, analysiert und zusammengefasst. Die Relevanz für Ihren Klinik- und Praxisalltag steht dabei im Vordergrund und der ausführlichen Diskussion vor Ort und über den Livechat mit den Referierenden wird viel Raum gegeben.

In diesem Jahr werden neben den Kerngebieten der Hämostaseologie die Hot Topics »ITP«, »Antikoagulation trotz angeborener Blutungsneigung?«, »Rezidivierende arterielle Thrombosen trotz Aggregationshemmung/Antikoagulation«, »TTP« und »Atypische Thrombosen« vorgestellt.

Zum Gesamtpaket der Teilnahme gehören neben den umfangreichen Seminarunterlagen der Download aller Vortragspräsentationen und die Vorträge im Nachgang als Video-on-Demand auf der Videoplattform »streamed-up.com«.

Weitere Informationen zu Programm, Referierenden und zur Anmeldung:
www.haemostase-update.com

Veranstalter:
med update GmbH
Hagenauer Straße 53
65203 Wiesbaden

