

WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems

J. Schlegel, J. Herms, U. Schüller

Abstrakt

Die WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems stellt die weltweit anerkannte Einteilung der Hirntumoren in verschiedene Entitäten dar, die sich bezüglich ihres zellulären Ursprungs, ihrer Histomorphologie, ihrer Molekulargenetik und ihres klinischen Verlaufs voneinander abgrenzen. Dabei ist die Gradierung der Hirntumoren in die Grade I–IV ein von der Therapie unabhängiges Maß für die klinische Prognose nach Diagnosstellung. Neue Erkenntnisse in der Erforschung der Hirntumoren führen regelmäßig zu Modifikationen der WHO-Klassifikation, die zum Ziel haben, die Behandlung der Patienten auf Grundlage einer exakten Diagnose immer weiter zu optimieren.

Aktuell erfährt die Klassifikation für Hirntumoren vor allem im Bereich der Gliome und der embryonalen Tumoren Neuerungen, die auf den Erkenntnissen fußen, dass die parallele Untersuchung von Histologie und Molekulargenetik eine deutlich exaktere Einordnung der Tumoren als bislang zulässt. Prominente Beispiele hierfür sind die Gliome, für deren Diagnostik der Nachweis oder der Ausschluss einer IDH1/2-Mutation jetzt unumgänglich ist, oder die Medulloblastome, die nicht mehr rein histologisch, sondern molekular subtypisiert werden. Neben der genaueren Diagnostik werden durch die modernen neuropathologischen Methoden, die auch die molekularen Parameter mit einschließen, mitunter Zielstrukturen oder molekulare Mechanismen nachgewiesen, die die Grundlage für Therapieansätze darstellen, welche nicht nur den Phänotyp, sondern auch die Biologie eines Tumors berücksichtigen.

Einleitung

Die nächste Auflage der WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems soll im Jahr 2016 erscheinen und wird einige grundlegende Änderungen aufweisen. So wird die WHO-Klassifikation 2016 erstmals molekulare Befunde in die Klassifikation integrieren und wird daher zu einer biologisch schärferen und genaueren Abgrenzung der klinisch-pathologischen Entitäten führen. Die Einteilung der Tumoren wird sich jedoch weiterhin am histologischen Differenzierungsgrad orientieren und in die WHO-Grade I bis IV erfolgen.

Die Richtlinien für die Erstellung der neuen Ausgabe der WHO-Klassifikation wurden auf einer Konferenz festgelegt, die 2014 in Haarlem stattfand [13]. Die Haarlem-Kriterien sollen insbesondere dazu dienen, diagnostische Entitäten so eng wie möglich zu definieren, sodass eine hohe *Inter-Observer-Reproduzierbarkeit* erreicht wird. Dazu sollen integrierte Diagnosen erstellt werden, in die die histologische Beurteilung, der WHO-Grad und der molekulärpathologische Befund einfließen. Für die einzelnen Entitäten wurde festgelegt, ob molekulare Untersuchungen für die Diagnose nötig sind, zu empfehlen wären oder aber zurzeit noch nicht erforderlich sind. Einige pädiatrische Entitäten werden zukünftig von den histologisch gleichartigen adulten Varianten klar abgetrennt werden. Dabei werden die Befunde der molekularen Tests für die einzelnen Entitäten in einer standardisierten Form erhoben werden.

Gliome

Molekularpathologie

Die weitreichendsten Konsequenzen der neuen WHO-Klassifikation betreffen die Gruppe der diffusen astrozytären und oligodendroglialen Tumoren. Der Nachweis von Mutationen der Isocitrat-Dehydrogenasen 1 oder 2 (IDH1/2) in diesen Tumoren, die möglicherweise das genetische Schrittmarkereignis in ihrer Entstehung darstellen, hat zu einer Umgruppierung in der WHO-Klassifikation 2016 geführt. Die diffusen Astrozytome und die Oligodendrogliome werden nun auf der Basis der IDH-Mutation zu einer Gruppe zusammengefasst. Die kombinierte Deletion des kurzen Arms von Chromosom 1 und des langen Arms von Chromosom 19 (1p/19q) definiert die Diagnose eines Oligodendroglioms [20]. Konstant ist auch der Nachweis des Verlustes der ATRX-Expression in IDH-mutierten Astrozytomen. Konsequenz der genetischen Differenzialdiagnose ist der Wegfall der Oligoastrozytome.

Bei den Glioblastomen konnte sich die WHO-Arbeitsgruppe nicht zu einem ebenso konsequenten Vorgehen einigen und unterscheidet das „typische“ Glioblastom, das keine IDH-Mutation aufweist und mehr als 90 % der Fälle ausmacht, und das seltener IDH-mutierte Glioblastom. Letzteres wäre aus tumorbiologischer Sicht in der Gruppe der IDH-mutierten Astrozytome, aus denen es sich als sekundäres Glioblastom ableitet, besser aufgehoben. Ob sich bis zur Drucklegung der neuen WHO-Klassifikation eine Änderung ergibt, lässt sich während der Erarbeitung dieses Manuals noch nicht abschließend beurteilen. Zunächst als provisorische neue Variante könnte auch das sehr seltene epitheloide/rhabdoide Glioblastom hinzugefügt werden.

Insgesamt wurden für die Glioblastome seit jeher zahlreiche weitere genetische und zuletzt v.a. epigenetische Veränderungen nachgewiesen, die sich möglicherweise einmal als diagnostisch und therapeutisch relevant erweisen könnten. Zurzeit haben sie noch keine Relevanz für die Klassifikation dieser Entität.

Als neue Entität wird das diffuse Gliom der Mittellinie mit Mutation des Lysins in Position 27 der Histon 3.3-Variante (*diffuse midline glioma, H3-K27M mutant*) in die Klassifikation aufgenommen werden, das bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftritt.

Die Gruppe der anderen astrozytären Tumoren umfasst die umschrieben wachsenden Astrozytome, namentlich das pilozytische Astrozytom, das subependymale Riesenzellastrozytom und das pleomorphe Xanthoastrozytom. Auch in dieser Gruppe konnte die Molekularpathologie konsolidiert werden, ohne dass dieses jedoch zu Veränderungen in der Klassifikation dieser Tumoren [7] geführt hat.

In den letzten Jahren konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass die modernen genetischen Hochdurchsatz-Untersuchungsmethoden, insbesondere das *next generation sequencing* (NGS) und die epigenetische Untersuchung mithilfe genomweiter Methylierungsanalysen (450K array), eine präzisere Zuordnung erlauben als die histologische Diagnose. Es wäre aber fatal zu glauben, dass damit die histopathologische durch eine rein genetische Diagnostik ersetzt werden könnte. So erfordert das charakteristische infiltrative Wachstum und die gewebliche Heterogenität glialer Tumoren die histologische Inaugenscheinnahme des Gewebes, um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden. Auch die wichtige Differenzialdiagnostik nichtneoplastischer Prozesse, insbesondere beim malignen Gliom, ist mit einer rein genetischen Untersuchung nicht möglich. Die aktuelle neuroonkologische Diagnostik der neuen WHO-Klassifikation wird daher auf einem molekularpathologischen Vorgehen beruhen, das konsequent die molekulargenetischen Resultate mit den histopathologischen Befunden in der Hand des Neuropathologen integriert.

Diffuse astrozytäre und oligodendrogliale Tumoren

Diffuses Astrozytom, IDH-mutiert, WHO-Grad II

Ein astroglialer Tumor, der histologisch durch ein hohes Maß an zellulärer Differenzierung, langsames Wachstum und diffuse Infiltration der angrenzenden Hirnstrukturen und genetisch durch eine Mutation im IDH1- oder IDH2-Gen charakterisiert ist. Diese Tumoren haben eine ausgeprägte Tendenz zur malignen Progression hin zum anaplastischen Astrozytom und zum Glioblastom. Typischerweise sind jüngere Erwachsene betroffen.

Diffuse Astrozytome sind hochdifferenzierte astrogliale Tumoren mit einer lockeren, nicht selten mikrozystisch umgewandelten Tumorgewebsmatrix. Die Zellzahl übertrifft nur geringgradig die der nichtneoplastischen Astroglia und die zelluläre

Polymorphie ist lediglich diskret. Mitosen fehlen. Als histologische Variante wird nur noch das gemistozytische Astrozytom klassifiziert, die fibrilläre und die protoplasmatische Variante entfallen in der neuen WHO-Klassifikation.

Gemistozytische Astrozytome, IDH-mutiert:
Es dominieren großlängige astrogliale Tumorzellen mit exzentrischen Zellkernen und einem plumpen, leicht eosinophilen Zytoplasma. Vereinzelt finden sich auch mehrkernige Zellen und lymphoplasmazelluläre Infiltrate. Zysten sind selten, die Zellen exprimieren GFAP.

Anaplastisches Astrozytom, IDH-mutiert,
WHO-Grad III

Ein diffuses Astrozytom mit fokaler oder generalisierter Anaplasie und deutlich erhöhter Proliferationsstendenz. Im mittleren und höheren Lebensalter entweder als Rezidiv eines zuvor niedergadienen Astrozytoms oder primär auftretend. Im Gegensatz zu den diffusen Astrozytomen des WHO-Grades II finden sich fokal oder generalisiert Zeichen der Anaplasie: erhöhte mitotische Aktivität, Kernpolymorphie und Einzelzellnekrosen. Der Nachweis von Gefäßproliferaten und flächenhaften Nekrosen führt zur Diagnose eines Glioblastoms.

Diffuses und anaplastisches Astrozytom, IDH-Wildtyp

Diffuses und anaplastisches Astrozytom, NOS

Die Kategorie des „IDH-Wildtyp-Astrozytoms“ muss als ein Provisorium gewertet werden. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass die Mehrheit dieser Tumoren anderen molekularpathologisch definierten Kategorien zugeordnet werden kann, insbesondere dem Glioblastom.

Die Diagnose „*not otherwise specified*“ (NOS) sollte sehr seltenen Fällen vorbehalten bleiben, bei denen eine genetische Untersuchung nicht durchgeführt werden konnte.

Oligodendrogiom, IDH-mutiert, 1p/19q-kodeletiert, WHO-Grad II

Ein langsam wachsender, hochdifferenzierter und diffus infiltrierender Tumor der Oligodendroglia mit bevorzugtem Auftreten im Erwachsenenalter und Vorzugslokalisation in den Großhirnhemisphären.

ren, der eine Mutation im IDH1- oder IDH2-Gen aufweist und eine Kodeletion der Chromosomen 1p und 19q.

Es handelt sich um einen isomorphen, kapillarreichen Tumor mit typischer Ausbildung sogenannter „Honigwaben“-Architektur. Fast regelmäßig treten Mikroverkalkungen auf, vor allem in der Infiltrationszone. Häufig Nachweis von Mikrogemistozyten und/oder gliofibrillären Oligodendrozyten. Nicht selten findet sich eine Infiltration des Subaraknoidalraumes.

Anaplastisches Oligodendrogiom, IDH-mutiert, 1p/19q-kodeletiert, WHO-Grad III

Die WHO-Arbeitsgruppe betont, dass die Kriterien für die Abgrenzung der Oligodendroglome des WHO-Grades II und III durch wissenschaftliche Studien geschärfst werden müssen. Dennoch wird auch in der neuen WHO-Klassifikation die Graduierung beibehalten. Danach ist das anaplastische Oligodendrogiom ein Tumor mit deutlichen Zeichen der malignen Transformation. Es finden sich die histopathologischen Zeichen der Entdifferenzierung, mitunter kann die typische „Honigwaben“-Architektur verloren gehen. Es tritt eine erhöhte Kernpolymorphie auf, eine höhere Zelldichte und mitotische Aktivität weisen auf eine erhöhte Proliferation hin und es finden sich gelegentlich Kapillarproliferate und Einzelzellnekrosen.

Glioblastom, IDH-Wildtyp, WHO-Grad IV

Häufigster maligner Tumor des Zentralnervensystems, bevorzugtes Auftreten im höheren Lebensalter, Vorzugslokalisation in den Großhirnhemisphären und im Balken (Schmetterlingsgliom). Die IDH-Gene liegen unmutiert, also in Wildtyp-Konfiguration vor.

Makroskopisch und histopathologisch ist das Glioblastom durch eine ausgeprägte Gewebs- und Zellpolymorphie mit strichförmigen und flächenhaften Tumorgewebesnekrosen, Gefäßproliferaten und durch eine diffuse Infiltration des angrenzenden Hirnparenchyms gekennzeichnet. Folgende Varianten können auftreten:

Beim *Riesenzell-Glioblastom* dominieren zum Teil bizarre ein- und mehrkernige Riesenzellen, das *Gliosarkom* weist eine ausgeprägte, von den Gefäß-

proliferaten ausgehende sarkomatöse Komponente auf. Als neue Variante soll das *epitheloide/rhabdoide Glioblastom* in die neue WHO-Klassifikation aufgenommen werden, während Glioblastome mit PNET-Komponente, kleinzellige Glioblastome und Granularzell-Glioblastome nicht als Varianten des Glioblastoms, sondern als Wachstumsform ansonsten typischer Glioblastome angesehen werden.

Glioblastom, IDH-mutiert

Glioblastome mit IDH-Mutation verhalten sich prognostisch identisch wie IDH-mutierte Astrozytome. Ob sich daraus Konsequenzen für die Klassifikation ergeben, ist zur Drucklegung dieses Manuals noch nicht erkennbar.

Diffuses Mittellinien-Gliom, H3.3-K27M-mutiert

Diese neue Entität ist ein Tumor des Kindes- und Jugendalters sowie in selteneren Fällen auch Erwachsener bis zur 5. Lebensdekade, der unter der Bezeichnung „diffuses intrinsisches Ponsgliom“ bereits seit Längerem diagnostiziert wird. Molekularpathologisch zeigt die deutlich überwiegende Mehrheit dieser Tumoren eine Mutation des Lysins 27 des Histon 3.3 (*H3F3A*). Auf der Basis dieses genetischen Befundes konnte gezeigt werden, dass auch andere mittelliniennahe diffuse Gliome unterschiedlicher Malignitätsgrade bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen dieser Entität entsprechen.

Molekularpathologie

Die integrierten Diagnosen der neuen WHO-Klassifikation enthalten neben dem histologischen Befund und dem WHO-Grad auch die molekularpathologische Diagnose. Für die Erhebung des molekularen Befundes stehen eine Reihe sehr gut etablierter Methoden zur Verfügung, die hier kurz dargestellt werden sollen (Abbildung 1) [13].

Die grundlegende Untersuchung ist die Erhebung des IDH-Status. Für die häufigste Mutation (p.R132H des IDH1), die über 80 % aller IDH-Mutationen ausmacht, steht ein sehr zuverlässiger Antikörper für die Immunhistochemie zur Verfügung. Bei negativem Ergebnis sollte eine Sequenzierung der Mutations-Hotspots des IDH1- und des IDH2-Gens durchgeführt werden, außer der Befund passt zu einem typischen Glioblastom (Patient über 55

Jahre alt, kein glialer Tumor anderer Provenienz in der Vorgeschichte, kein mittelliniennaher Tumor oder ein mittelliniennaher Tumor ohne H3.3-K27M-Mutation), das den IDH-Wildtyp aufweist.

Alle IDH-mutierten Gliome sollten auf eine Kodeletion 1p/19q untersucht werden, auch wenn der histologische Befund nicht einem Oligodendrogliom entspricht. Für die molekulare Untersuchung stehen verschiedene Methoden zur Verfügung (Fluoreszenz In-Situ-Hybridisierung, FISH; Mikrosatelliten-Untersuchung, LOH; multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA; arraybasierte Methoden). Die Diagnose Oligodendrogliom wird durch den Nachweis des kombinierten Verlustes der Chromosomen 1p und 19q gestellt, Teilverluste sind diagnostisch nicht ausreichend und sprechen bei anderen Entitäten eher für eine schlechtere Prognose [20].

Bei fehlendem Nachweis einer 1p/19q-Kodeletion kann der Verlust der Kernfärbung für ATRX in der Immunhistochemie als Kriterium für die Diagnose eines astrozytären Tumors gewertet werden. Auch p53-Mutationen sind dafür geeignet, allerdings ist die Untersuchung sehr aufwendig und nicht ganz so konstant wie die Kodeletion bei den Oligodendroglomen. Daher sind diese molekularen Befunde nicht obligatorisch für die Diagnose und im Moment wohl eher wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten [7].

Bei Gliomen in mittelliniennahe Lokalisation, insbesondere Rückenmarks-, Pons- und Thalamusgliomen bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen, die einen IDH-Wildtyp aufweisen, sollte eine Untersuchung der H3.3-K27M-Mutation erfolgen (Immunhistochemie, Sequenzierung).

Schwierig gestalten sich noch die diffusen Astrozytome ohne Nachweis einer IDH-Mutation. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass fast alle dieser Tumoren bzgl. ihres klinischen Verlaufs und ihrer Molekularbiologie anderen Entitäten zugeordnet werden konnten [16]. Insbesondere fand sich ein hoher Anteil, der ein dem Glioblastom entsprechendes molekulares Profil aufwies. Dieser Befund würde erklären, dass sich die IDH-Wildtyp-Astrozytome prognostisch deutlich schlechter verhalten als die Tumoren mit IDH-Mutation [5]. Grundsätzlich stellt sich dabei auch die Frage, ob die molekularpathologischen Befunde eine bessere prognostische Abschätzung erlauben als die histologische Diffe-

renzierung und daher die WHO-Grade ersetzen sollten oder ob die WHO-Grade den molekularen Befund wiedergeben sollten.

Für die Glioblastome wurden zuletzt unterschiedliche Subgruppen aufgrund des Expressions- oder Methylierungsprofils postuliert [1]. Obwohl diese Einteilung noch keine Relevanz für die Diagnostik hat, haben die molekularen Veränderungen bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen durchaus prognostische Relevanz. Neben der K27M-Mutation finden sich auch Tumoren mit einer Mutation des Glycins 34 (G34) des Histon-3.3-Gens H3F3A. Diese Tumoren weisen ein unterschiedliches

Methylierungsmuster sowie ATRX-Verlust/p53-Mutationen auf und sind prognostisch ungünstig. Eine Reihe weiterer, durchaus konstanter molekularpathologischer Surrogatmarker (u.a. TERT; CIC, FUBP1 bei Oligodendrogiomen) werden noch als unzureichend für die diagnostische Bewertung eingeschätzt.

Prädiktive Faktoren

Als molekularer Marker mit hohem prädiktivem Wert für eine (Radio-)Chemotherapie mit Temozolomid beim Glioblastom hat sich der Nachweis der Methylierung des Promotors des Gens für die

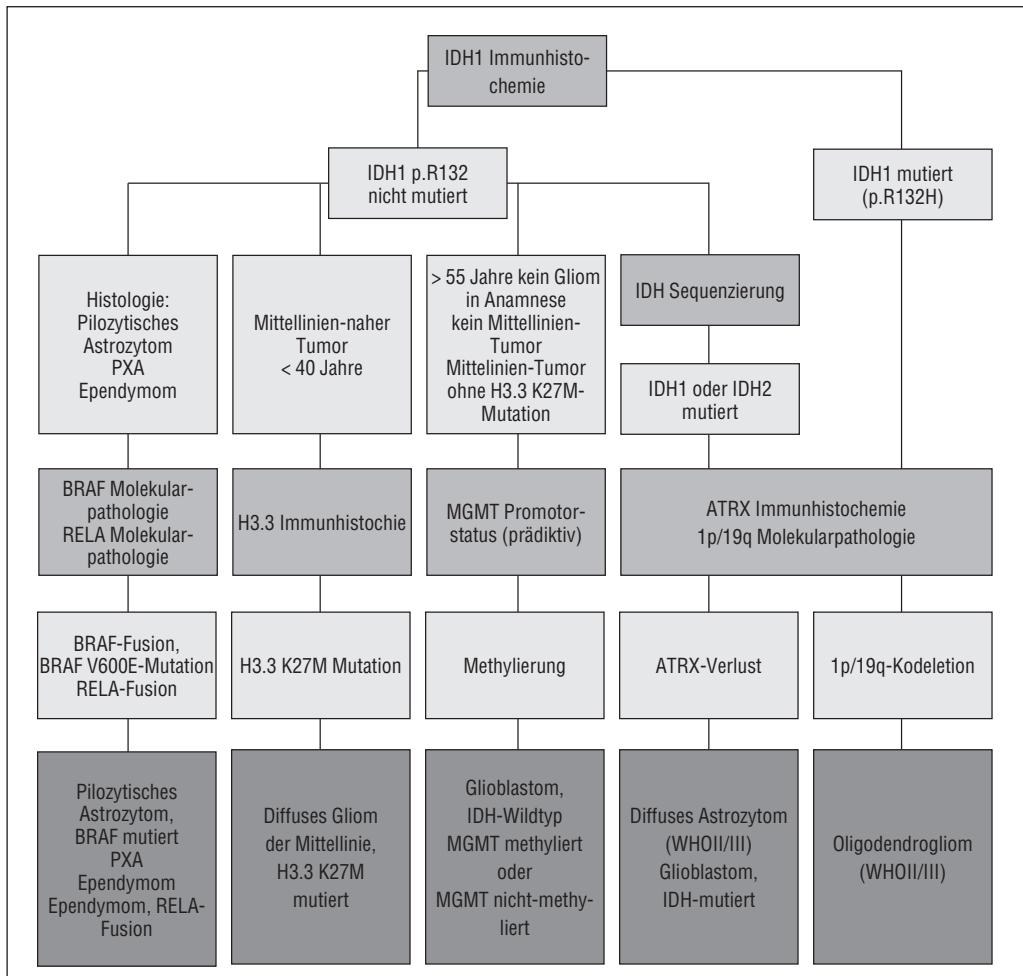


Abbildung 1. Flussdiagramm molekulare Diagnostik.

Methylguanin-Methyltransferase (MGMT) bewährt. Bei älteren Glioblastompatienten ist der MGMT-Status für die Therapieentscheidung einer Monotherapie führend.

Durch die Promotormethylierung wird das Gen transkriptionell „abgeschaltet“, d.h. es wird kein MGMT gebildet. MGMT ist ein wichtiger Faktor für die DNA-Reparatur. Wenn also durch die Promotormethylierung kein MGMT vorhanden ist, findet keine Reparatur der therapiebedingten DNA-Schäden der Tumorzellen statt und die Therapiewirkung ist besser.

Andere astrozytäre Tumoren

Pilozytisches Astrozytom (WHO-Grad I)

Ein relativ umschriebener, langsam wachsender, häufig zystischer Tumor der Astroglia mit bevorzugtem Auftreten im Kindes- und Jugendalter, häufig lokalisiert in mittelliniennahen Strukturen wie Hirnstamm, Stammganglien und als Optikusgliom sowie in Kleinhirn und Rückenmark.

Es handelt sich um einen zellarmen, faserreichen astroglialen Tumor mit einem typischen biphasischen Wachstumsmuster mit kompakten Anteilen, die aus bipolaren (piloiden) Zellen und typischen Rosenthal'schen Fasern bestehen, und lockeren Arealen, die multipolare Zellen in einer mikrozystisch aufgelockerten Matrix mit eosinophilen granulären Körperchen enthalten. Bei den sogenannten Rosenthal'schen Fasern handelt es sich um korkenzieherartige eosinophile Gliafortsätze, die nicht spezifisch sind für pilozytische Astrozytome, in denen sie auch völlig fehlen können. Auch in reaktiven Prozessen treten diese Veränderungen auf. Eosinophile granuläre Körperchen sind globuläre hyaline Einschlüsse (protein droplets), die sich in den Gliafortsätzen nachweisen lassen und auch bei anderen Neoplasien auftreten können. Mitosen sind in pilozytischen Astrozytomen selten. Prominente Kernpolymorphie, Gefäßproliferation und Invasion des Subarachnoidalraumes treten häufig auf und sind im Allgemeinen nicht als prognostisch ungünstige Parameter anzusehen. Eine maligne Transformation tritt extrem selten auf, dagegen sindgressive Veränderungen, vor allem Zystenbildung, häufig. Neben der klassischen „juvenilen“ Form treten andere Wachstumsformen, die allein durch die piloide Zytologie charakterisiert sind, selten auf.

Als eigenständige Variante besteht das *pilomyxoide Astrozytom*, das sich durch eine myxoiden Auflockerung der Tumormatrix auszeichnet und dessen Graduierung nicht ganz einfach ist. Vielfach zeichnen sich die pilomyxoiden Astrozytome durch ein aggressiveres Wachstum aus und wurden bisher dem WHO-Grad II zugeordnet. In der WHO-Klassifikation 2016 wird dagegen keine Graduierung mehr vorgeschlagen.

Molekularpathologie

Die pilozytischen Astrozytome zeigen häufig Mutationen des BRAF-Gens. Dabei handelt es sich in 80 % um Fusionen mit anderen Genen und seltener um die auch in anderen Tumoren, v.a. im Melanom, häufigen V600E-Punktmutationen [6]. BRAF-V600E-Mutationen sind demgegenüber die häufigsten genetischen Alterationen im pleomorphen Xanthoastrozytom (s.u.).

Das pilozytische Astrozytom ist der typische zentralnervöse Tumor der Neurofibromatose Typ 1 (von Recklinghausen, NF1, MIM-No. 162 200), tritt bei etwa 15 % der Patienten am häufigsten auch bilateral im Verlauf des N. opticus auf. Etwa ein Drittel der Patienten mit Tumoren in dieser Lokalisation leidet an NF1.

Pleomorphes Xanthoastrozytom, WHO-Grad II Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom, WHO-Grad III

Ein oberflächlich lokalisierter astroglialer Tumor der Großhirnhemisphären mit Infiltration der Meningen. Bevorzugtes Auftreten im Kindes- und Jugendalter. Trotz deutlicher Zell- und Gewebspolymorphie mit bizarren Riesenzellen und xanthomatösen Veränderungen relativ günstige Prognose.

Tumoren mit hoher mitotischer Aktivität und/oder Tumorgewebeskroze werden in der neuen WHO-Klassifikation als anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom (PXA) bezeichnet und dem WHO-Grad III zugeordnet.

Subependymales Riesenzell-Astrozytom (WHO-Grad I)

Üblicherweise im Rahmen einer tuberosen Sklerose auftretender, gutartiger, abgegrenzter und langsam wachsender astroglialer Tumor mit bevorzugter

Lokalisation am Boden der Seitenventrikel und intraventrikulärer Ausdehnung mit gelegentlicher Verlegung des Foramen Monroi.

Etwa 30 % der Tuberöse-Sklerose-Patienten weisen Mutationen im *TSC1*-Gen (MIM-No. 191 100) auf Chromosom 9q34 auf, während 70 % Mutationen im *TSC2*-Gen (MIM-No. 190 092) auf Chromosom 16p13.3 zeigen. Nicht selten liegen biallelische Mutationen vor. Die Genprodukte Tuberin und Hamartin sind inzwischen gut funktionell charakterisiert [12].

Essentials

- Die aktuelle neuroonkologische Diagnostik der neuen WHO-Klassifikation beruht auf einem molekularpathologischen Vorgehen, das konsequent die molekulargenetischen Resultate mit den histopathologischen Befunden in der Hand des Neuropathologen integriert.
- Die diffusen Astrozytome und die Oligodendroglione werden auf der Basis der IDH-Mutation zu einer Gruppe zusammengefasst, Glioblastome haben keine IDH-Mutationen.
- Oligodendroglione weisen regelmäßig Verluste der Chromosomen 1p/19q auf, Astrozytome zeigen einen Verlust der ATRX-Expression.
- Als neue Entität wird das diffuse Gliom der Mittellinie mit Mutation des Lysins in Position 27 der Histon 3.3-Variante (diffuse midline glioma, H3-K27M mutant) in die Klassifikation aufgenommen, das bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftritt.
- Die pilozytischen Astrozytome zeigen häufig Mutationen des BRAF-Gens.
- Als molekularer Marker mit hohem prädiktivem Wert für eine (Radio-)Chemotherapie mit Temozolomid hat sich der Nachweis der Methylierung des MGMT-Promotors bewährt.

Ependymale Tumore

Ependymom, WHO-Grad II

Ein langsam wachsender, differenzierter Tumor des Ventrikelepndyms mit bevorzugtem Auftreten im Kindes- und Jugendalter sowie bei jungen Erwachsenen und typischem intraventrikulären Wachstum.

Es handelt sich um einen mäßig zellreichen, gut abgegrenzten, isomorphen glialen Tumor mit typischer Ausbildung perivaskulärer kernfreier Räume (sogenannter „Pseudo-Rosetten“), vereinzelt auch echte Rosetten und Ependymschläuche. Gelegentlich auch zellreiche Tumoren ohne gesteigerte Mitoserate (bisheriges zellreiches Ependymom, in der WHO-Klassifikation 2016 nicht mehr vorgesehen).

Folgende histopathologische Varianten werden beobachtet:

- *Papilläres Ependymom:* seltener papillärer Tumor
- *Klarzell-Ependymom:* an Oligodendroglione erinnernder Tumor, aber mit typischen „Pseudo-Rosetten“
- *Tanycytisches Ependymom:* spindelzellige Variante, vor allem im Rückenmark auftretend

Anaplastisches Ependymom, WHO-Grad III

Ependymom mit deutlichen Zeichen der malignen Transformation. Bei den anaplastischen Ependymomen finden sich erhöhte Zeldichte und Mitoserate, Kernpolymorphie, invasives Wachstum, Gefäßproliferate und gelegentlich Nekrosen. Häufig Liquoraussaat.

Das Grading der Ependymome ist in der WHO-Klassifikation 2016 unverändert geblieben – wenn auch weiterhin umstritten.

Ependymom, RELA-Fusion, WHO-Grad III

Vorwiegend bei Kindern auftretendes supratentorielles Ependymom mit molekularem Nachweis einer C11orf95/RELA-Fusion, aus der eine konstitutive Aktivierung des NFκB-Signalweges mit nuklearer Akkumulation von p65 resultiert [14]. Diese prognostisch ungünstigen Tumoren werden in die WHO-Klassifikation 2016 neu aufgenommen.

Myxopapilläres Ependymom, WHO-Grad I

Ein fast ausschließlich im Conus/Cauda/Filum terminale auftretender, langsam wachsender Tumor des jüngeren Erwachsenenalters, mit charakteristischer radiärer Anordnung der kuboidalen bis elongierten, GFAP-exprimierenden Tumorzellen um ein vaskuläres Stroma; zwischen den Zellkomplexen Anreicherung einer mukoiden Matrix, nur bei inkompletter Ausräumung seltene Rezidive.

Subependymom, WHO-Grad I

Tumor der subependymalen Glia, vor allem in der Wand des 4. Ventrikels und der Seitenventrikel auftretend mit extrem geringer Wachstumstendenz, bestehend aus Nestern isomorpher glialer Zellen in einer dichten fibrillären Matrix mit kleinzystischer Auflockerung.

Molekularpathologie

Auch bei den Ependymomen konnten die bisherigen Forschungsergebnisse konsolidiert werden. Anhand der Methylierungsprofile konnten zuletzt neun verschiedene Subgruppen von Tumoren identifiziert werden, die sich molekular und klinisch deutlich unterschieden [15].

Bei den supratentoriellen Tumoren finden sich am häufigsten Ependymome mit RELA-Fusion, die von der WHO-Arbeitsgruppe als neue Entität aufgenommen werden sollen. Daneben treten selten Ependymome mit einer noch unzureichend charakterisierten weiteren Fusion auf. Bei den Ependymomen der hinteren Schädelgrube können zwei Subgruppen unterschieden werden: Eine Gruppe A mit ausgeprägter genetischer Methylierung (sog. CIMP-Phänotyp) und eine Gruppe B mit erheblicher genetischer Instabilität. Zusätzlich finden sich in beiden genannten Lokalisationen Subependymome.

Die spinalen Ependymome weisen häufig Mutationen im NF2-Gen auf, hier finden sich die histologisch definierten Ependymome, die anaplastischen Ependymome und myxopapillären Ependymome. Die beiden zahlenmäßig häufigsten Subgruppen, die supratentoriellen Ependymome mit RELA-Fusion und die Gruppe B der hinteren Schädelgrube, weisen die mit Abstand schlechteste Prognose auf, während sie in allen anderen Subgruppen ausgezeichnet ist.

Essentials

- Neben den histologischen Varianten finden molekulare Parameter auch bei den Ependymomen Eingang in die integrierte Diagnostik.
- Die beiden zahlenmäßig häufigsten Subgruppen, die supratentoriellen Ependymome mit RELA-Fusion und die Gruppe B der hinteren Schädelgrube mit erheblicher genetischer Instabilität, weisen die mit Abstand schlechteste Prognose auf, während sie in allen anderen Subgruppen ausgezeichnet ist.

Tumoren des Plexus choroideus

Das *Plexuspapillom* (WHO-Grad I) ist ein bevorzugt im Seitenventrikel und 4. Ventrikel auftretender intraventrikulärer, hochdifferenzierter, papillärer Tumor, histologisch kaum vom Plexusepithel zu unterscheiden. Das *Plexuskarzinom* (WHO-Grad III) ist die extrem seltene maligne Variante des Plexuspapilloms mit raschem Wachstum und Infiltration des umgebenden Hirnparenchyms.

Neuronale Tumoren und glio-neuronale Mischtumoren

In dieser Gruppe fasst die WHO-Klassifikation eine Reihe seltener, meist gutartiger oder niedrigmaligner Tumoren zusammen, die überwiegend im Kindes- bis jungen Erwachsenenalter auftreten. Sie sind gekennzeichnet durch das Vorhandensein einer neuronalen oder gemischten glio-neuronalen Komponente. Am häufigsten sind hierunter noch die Gangliogliome, die auch in der hinteren Schädelgrube oder spinal auftreten können [4]. Der gliale Anteil kann selten, wie im Falle des Ganglioglioms, auch entdifferenzieren. Die Tumoren dieser Gruppe sind mit ihrem korrespondierenden WHO-Grad in Tabelle 1 zusammengefasst.

Molekularpathologie

Die glio-neuronalen Mischtumoren weisen auffällige molekulare Gemeinsamkeiten mit den umschriebenen wachsenden Astrozytomen auf, so finden sich in 20–40 % der Gangliogliome und DNTs BRAF-V600E-Mutationen. Die seltenen Ganglio-

Tabelle 1. Neuronale und glio-neuronale Mischtumoren.

Entität	WHO-Grad
Desmoplastisches infantiles Astrozytom (DIA) und Gangliogliom (DIG)	I
Dysembryoplastischer neuroepithelialer Tumor (DNT)	I
Gangliozytom und Gangliogliom	I
Papillärer glio-neuronaler Tumor	I
Rosettenbildender glio-neuronaler Tumor des vierten Ventrikels	I
Zentrales und extraventrikuläres Neurozytom	II
Zerebelläres Liponeurozytom	II
Spinales Paragangliom	I

gliome mit BRAF-Fusion ähneln histologisch den pilozytischen Astrozytomen mit neoplastischer Ganglienzellkomponente.

Pinealistumoren

Histogenetisch stammen 30–50 % der Tumoren im Bereich der Glandula pinealis von den Pinealozyten ab, die sowohl eine neuroendokrine, wie auch eine photosensorische Funktion besitzen. Das Ausmaß der Tumorzeldifferenzierung kann dabei ein sehr breites Spektrum umfassen und spiegelt sich im klinischen Verhalten wider. Der Rest der Tumoren der Pinealisregion sind überwiegend Keimzelltumoren oder astrozytäre Gliome.

Pineozytom (WHO-Grad II)

Langsam wachsender Pinealistumor des jungen Erwachsenenalters, bestehend aus kleinen, einheitlichen und reifen Tumorzellen, die Pineozyten ähneln. Meist wachsen sie in Zelllagen, können aber auch Rosetten bilden. Eine zerebrospinale Metastasierung ist beim Pineozytom nicht zu erwarten, die 5-Jahres-Überlebensrate beläuft sich auf 86 %.

Pineoblastom (WHO-Grad IV)

Es handelt sich um einen hochmalignen Tumor, der sich aus primitiven embryonalen Zellen zusammensetzt. Diese liegen dicht gepackt zusammen und

weisen runde, irregulär geformte Kerne mit nur wenig Zytoplasma auf. Sie können Homer-Wright- und Flexner-Wintersteiner-Rosetten bilden. Sie können in jedem Lebensalter, bevorzugt jedoch in den ersten zwei Dekaden, vorkommen. Pineoblastome wachsen aggressiv und streuen Tumorzellen über den Liquorweg sowie selten nach extrakraniell.

Tumoren des Pinealisparenchyms mit intermediärer Differenzierung

Pinealistumoren mit intermediärer Differenzierung zeichnen sich durch ein monomorphes Zellbild aus, wobei die Tumorzeldichte sehr hoch ist und gelegentlich Mitosen vorkommen können. Sie treten in jedem Lebensalter auf und metastasieren selten. Die biologische Wertigkeit dieses Tumors ist in der WHO-Klassifikation nicht definitiv festgelegt. Sie entspricht am ehesten einem WHO-Grad III.

Embryonale Tumoren

Unter den embryonalen Tumoren des ZNS sind vor allem fünf Tumorgruppen bekannt: Das *Medulloblastom*, der *atypische teratoide/rhabdoide Tumor (AT/RT)*, der embryonale Tumor mit vielschichtigen Rosetten (*embryonal tumor with multilayered rosettes, ETMR*), das *ZNS Neuroblastom* und das *ZNS Ganglioneuroblastom*. Embryonale Tumoren des ZNS, die mangels entsprechender Differenzierungsmerkmale und genetischer Veränderungen nicht in diese oder andere Gruppen fallen, werden als *embryonale Tumoren des ZNS, not otherwise specified (NOS)* bezeichnet. Die bislang als primitiv neuroektodermale Tumoren (PNET) bekannten Malignome verteilen sich auf die zuvor genannten und andere Tumorgruppen und stellen in der neuen WHO-Klassifikation keine spezifische Entität mehr dar.

Medulloblastom, WHO-Grad IV

Das Medulloblastom teilt sich in folgende vier Subgruppen auf, die jeweils eigene Entitäten darstellen. Diese Entitäten unterscheiden sich in Bezug auf ihre Molekularbiologie und ihren klinischen Verlauf. Medulloblastome entstehen ausschließlich in der hinteren Schädelgrube, WNT Medulloblastome wohl am dorsalen Hirnstamm [3] und SHH Medulloblastome an der Kleinhirnoberfläche [17].