

Update Neuropathologie

Bedeutung neuer Biomarker für Gliompatienten

Gliome – überwiegend bösartige Hirntumoren – können heute mit molekularen Markern besser als bisher charakterisiert werden. Das dient nicht nur der gezielten Differenzialdiagnostik, sondern erlaubt auch Aussagen über die Prognose und das Ansprechen auf bestimmte Therapieformen.

Gliome werden histologisch nach der WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems in unterschiedliche Tumorarten und Malignitätsgrade (WHO-Grad I bis IV) eingeteilt. Am häufigsten sind die astrozytären Gliome, zu denen auch der bösartigste hirneigene Tumor, das Glioblastom, gehört. Seltener sind oligodendrogiale, oligoastrozytäre und ependymale Tumoren.

Ergänzend zur WHO-Klassifikation ist die Testung bestimmter molekularer Biomarker in der Gliomdiagnostik zunehmend bedeutsam. Diese können entweder die Diagnosestellung erleichtern (diagnostischer Marker), die Einschätzung der Prognose verbessern (prognostischer Marker) oder das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie vorhersagen (prädiktiver Marker). Die derzeit wichtigsten molekularen Marker für Gliome werden im Folgenden vorgestellt (siehe Tabelle).

MGMT-Promotormethylierung

Die Behandlung des Glioblastoms umfasst neben Operation und Bestrahlung eine Chemotherapie mit dem DNA-Alkylanz Temozolomid (TMZ). Das DNA-Reparaturprotein O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) kann die durch TMZ verursachte DNA-Schädigung beheben und dadurch eine Resistenz der Tumorzellen verursachen.

In 40 Prozent der Glioblastome ist das *MGMT*-Gen allerdings durch eine Methylierung des zugehörigen Genpromotors stillgelegt; daher sprechen diese Glioblastome besser auf TMZ an, und die Patienten überleben signifikant länger als Patienten mit nicht-methyliertem *MGMT*-Promotor.

Bei älteren Glioblastompatienten (über 65 Jahre), die nicht mit kombinierter Radiochemotherapie behandelt werden können, hat sich der *MGMT*-Promotorstatus als prädiktiver Marker für die Entscheidung

zwischen Radio- oder Chemotherapie etabliert. In zwei aktuellen prospektiven randomisierten Studien zeigte sich, dass in dieser Patientengruppe nur die *MGMT*-methylierten Tumoren auf TMZ-Behandlung ansprachen. Bei *MGMT*-unmethylierten Tumoren war dagegen die Strahlentherapie, aber nicht die alleinige TMZ-Behandlung wirksam.

Aufgrund dieser Ergebnisse wird der *MGMT*-Promotorstatus heute bei älteren Glioblastompatienten an vielen Zentren routinemäßig bestimmt. Hierzu werden meist eine methylierungsspezifische PCR oder eine DNA-Pyrosequenzierung eingesetzt. Die immunhistochemische Bestimmung der *MGMT*-Expression hat sich nicht bewährt.

1p/19q-Verluste

Kombinierte Verluste der Chromosomenarme 1p und 19q sind in bis zu 80 Prozent der oligodendrogialen und ca. 50 Prozent der oligoastrozytären Gliome nachweisbar. Ihre prognostisch günstige Bedeutung wurde erstmals 1998 berichtet und anschließend in mehreren prospektiven randomisierten Studien bestätigt. Ursprünglich schien der prognostische Effekt unabhängig von der Behandlung zu sein; in Langzeitbeobachtungen zeigte sich aber, dass Patienten mit 1p/19q-deletierten anaplastischen Gliomen signifikant länger überleben, wenn sie primär nicht nur eine Strahlentherapie, sondern zusätzlich eine Chemotherapie mit Procarbazin, CCNU und Vincristin erhalten.

Biomarker	Methoden	Tumorarten	Bedeutung
MGMT Promotormethylierung	Methylierungs-spezifische PCR Bisulfit-DNA-(Pyro)sequenzierung	Glioblastom anaplastische Gliome	prädiktiv prognostisch
IDH1/IDH2 Mutation	Immunhistochemie DNA-(Pyro)sequenzierung	diffuse Gliome sekundäres Glioblastom	diagnostisch prognostisch
1p/19q Deletion	Mikrosatelliten-PCR Fluoreszenz <i>in situ</i> -Hybridisierung (FISH)	anaplastische Gliome	prädiktiv
BRAF Mutation	Immunhistochemie DNA-(Pyro)sequenzierung	pleomorphes Xanthoastrozytom Gangliogliom	diagnostisch
BRAF Fusion	Reverse Transkriptions-PCR Fluoreszenz <i>in situ</i> -Hybridisierung (FISH)	pilozytisches Astrozytom	diagnostisch

Übersichtstabelle über die derzeit wichtigsten molekularen Biomarker für Gliome. Die entsprechenden Nachweismethoden sowie die klinische Bedeutung der Marker in den genannten Gliomentitäten sind ebenfalls aufgeführt.

QIASymphony RGQ and artus assays



Choose QIAGEN
for your molecular diagnostics:

- Detection of STIs
- Blood-borne virus testing
- Women's health diagnostics
- Healthcare-associated infections

Find out more at
www.qiagen.com/goto/qiasymphonyrgq

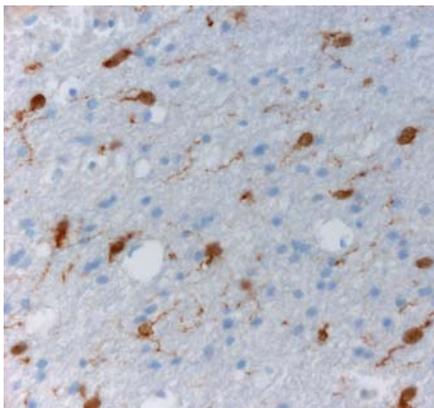
Trademarks: QIAGEN®, QIASymphony®, artus®, Rotor-Gene® Q, (QIAGEN Group). For up-to-date licensing information and product-specific disclaimers, see the respective QIAGEN kit handbook or user manual [available at www.qiagen.com], from QIAGEN Technical Services, or your local distributor.
© QIAGEN 2013, all rights reserved.



Damit kommt der 1p/19q-Testung heute eine prädiktive Bedeutung zu. Gängige Testverfahren basieren auf der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder der Mikrosatelliten-PCR-basierten Allelverlustanalyse. Es sollten jeweils mehrere Marker auf 1p und 19q bestimmt werden.

IDH1/IDH2-Mutationen

Mutationen des Isocitratdehydrogenase 1-Gens (*IDH1*) oder des verwandten *IDH2*-Gens finden sich in ca. 80 Prozent der diffusen und anaplastischen Gliome sowie sekundären Glioblastome. In primären Glioblastomen sind sie mit weniger als fünf Prozent selten, und in anderen Hirntumoren kommen sie überhaupt nicht vor.



Immunhistochemischer Nachweis von einzelnen infiltrierenden Gliomzellen mit einem Antikörper gegen mutantes IDH1-Protein. Braun: markierte Tumorzellen; blau: Gegenfärbung mit Hämalaun.

Insbesondere die *IDH1*-Mutation ist heute ein wichtiger diagnostischer Marker zur Abgrenzung von diffusen Gliomen gegenüber reaktiven Veränderungen und anderen Hirntumoren. In über 90 Prozent der mutanten Fälle handelt es sich um eine *IDH1*-R132H-Mutation; wie die Abbildung zeigt, ist das mutante Genprodukt (Protein) immunhistochemisch gut nachweisbar.

Insgesamt sind *IDH1*- und *IDH2*-Mutationen ein prognostisch günstiger Marker, dessen Aussagekraft für Patienten mit ana-

plastischen Astrozytomen und Glioblastomen möglicherweise höher als die übliche WHO-Gradierung zu werten ist.

BRAF-Veränderungen

Die überwiegende Mehrheit der pilozytischen Astrozytome des Kindesalters ist durch Genduplikationen und Fusionen von *BRAF* mit anderen Genen gekennzeichnet. Seltener findet sich die aktivierende Punktmutation *BRAF*-V600E. Diese kommt aber in zwei Dritteln der pleomorphen Xanthoastrozytome, bei ca. 20 Prozent der Gangliogliome sowie vereinzelt auch in Glioblastomen vor. Der molekulare oder immunhistochemische Nachweis von *BRAF*-Veränderungen hat zurzeit bei Gliomen vor allem differenzialdiagnostische Bedeutung, z. B. zur Abgrenzung zwischen pilozytischen und diffusen Astrozytomen.

Zusammenfassung

MGMT-Promotormethylierung und 1p/19q-Deletion sind molekulare Biomarker, deren prädiktive Bedeutung für Patienten mit einem Glioblastom bzw. anaplastischen Gliom in prospektiven Studien belegt ist. *IDH1/2*-Mutation ist ein differenzialdiagnostisch wichtiger Marker mit zusätzlich starker prognostischer Bedeutung. *BRAF*-Veränderungen sind ebenfalls diagnostisch hilfreich, könnten zukünftig aber auch von prädiktiver Bedeutung für die gezielte Behandlung von *BRAF*-mutanten Gliompatienten mit spezifischen *BRAF*-Inhibitoren werden. 🌸



Prof. Dr. med. Guido Reifenberger

Dr. med. Bastian Malzkorn

Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Felsberg

Univ. Düsseldorf, Institut für Neuropathologie