Strahlentherapie und Onkologie
https://doi.org/10.1007/s00066-024-02268-w

LITERATUR KOMMENTIERT

# Ein 34-Genexpressionsbiomarker zur Prädiktion des onkologischen Outcomes und des Therapieansprechens nach Bestrahlung bei Meningeomen

**Maximilian Y. Deng**[1,2,3,4,5] · **Felix Sahm**[4,6,7] · **Jürgen Debus**[1,2,3] · **Laila König**[1,2,3]

Angenommen: 1. Juli 2024
© The Author(s) 2024

**Hintergrund der Arbeit** Eine langfristige Tumorkontrolle kann mittels Resektion bei einem Großteil der Patienten mit WHO-Grad-1-Meningeomen erzielt werden, allerdings ist die Identifizierung der Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko anhand von histologischen Merkmalen nicht sicher möglich. Umgekehrt dazu weist ein Teil der WHO-Grad-2–3-Meningeome nach Primärtherapie langfristig eine unerwartet gute lokale Tumorkontrolle auf [1, 2]. Somit besteht ein dringender Bedarf einer verbesserten Risikostratifizierung zur Identifikation derjenigen Patienten, die von einer postoperativen Radiotherapie sowie umgekehrt von einer Therapiedeeskalation profitieren könnten.

**Studiendesign/Methode** Die retrospektive multizentrische Studie präsentiert einen 34-Genexpressionsbiomarker mit 3 Risikogruppen („*low*“, „*intermediate*“ und „*high risk*“) auf Basis von 173 monozentrischen Meningeompatienten (University of California San Francisco [UCSF]; [3]). Im Anschluss erfolgte ein *Head-to-head*-Vergleich des 34-Genexpressionsbiomarkers mit weiteren, etablierten molekularen Klassifikationssystemen sowie dem histologischen WHO-Grad hinsichtlich der lokalen rezidivfreien Zeit („local freedom from recurrence“ [LFFR]) und des Gesamtüberlebens (OS). Hierbei wurden schlussendlich insgesamt 1856 Meningeome aus 12 Einrichtungen ausgewertet. Eine abschließende Post-hoc-Validierung erfolgte mit 103 unabhängigen Patienten aus der prospektiven RTOG 0539 [1, 2].

**Ergebnisse** Die neu definierten Risikogruppen wiesen eine verbesserte Risikostratifizierung hinsichtlich der LFFR (5-Jahres-„*area under the curve*“ [AUC] 0,81) und des OS (5-Jahres-AUC 0,80) auf. Insbesondere im Vergleich zur WHO-Klassifikation zeigte sich der Genexpressionsbiomarker deutlich überlegen (ΔAUC: +0,11). Mit Hinzunahme des Resektionsgrads („*extent of resection*“ = EoR, STR = „*subtotal resection*“, GTR = „*gross total resection*“) als weiteres Stratum erfolgte eine weitere Unterteilung in (1) „*favorable*“ (molekular „*low risk*“ + unabhängig vom EoR; „*intermediate risk*“ + GTR) und (2) „*unfavorable*“ (molekular „*intermediate risk*“ + STR, „*high risk*“ + unabhängig vom EoR): So beträgt die 5-Jahres-LFFR *nach alleiniger Resektion* 96,1 % in der molekularen *Low-risk-*

**Originalpublikation** Chen WC, Choudhury A, Youngblood MW et al (2023) Targeted gene expression profiling predicts meningioma outcomes and radiotherapy responses. Nature Medicine 29:3067–3076.

✉ Dr. Maximilian Y. Deng
maximilian.deng@med.uni-heidelberg.de

[1] Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Deutschland

[2] Heidelberger Ionenstrahl-Therapiezentrum (HIT), Im Neuenheimer Feld 450, 69120 Heidelberg, Deutschland

[3] Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 460, 69120 Heidelberg, Deutschland

[4] Hopp Kindertumorzentrum (KiTZ), Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg, Deutschland

[5] Arbeitsgruppe junge DEGRO der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO), Berlin, Deutschland

[6] Abteilung für Neuropathologie, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 672, Heidelberg, Deutschland

[7] Klinische Kooperationseinheit Neuropathologie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Im Neuenheimer Feld 672, 69120 Heidelberg, Deutschland

Published online: 20 July 2024

Gruppe nach GTR versus 9,8 % bei *High-risk*-Meningeomen nach STR. Insbesondere Patienten mit primären *„unfavorable“* WHO-Grad-2-Meningeomen profitierten von einer postoperativen Bestrahlung – im Vergleich zur alleinigen Resektion (HR 0,33, $p = 0{,}009$). Zudem wurden 20,3 % der primären WHO-Grad-1-Meningeome als prognostisch *„unfavorable“* hochgestuft mit einer 5-Jahres-LFFR von jeweils 43,0 % (*„high risk“* + STR/GTR) und 65,1 % (*„intermediate risk“* + STR). Eine postoperative Bestrahlung wurde bei einem Großteil der *„unfavorable“* Patienten mit WHO-Grad-1-Meningeomen (95,3 %) nicht durchgeführt.

**Schlussfolgerung der Autoren** Der Genexpressionsbiomarker stellt ein – im Vergleich zur WHO-Klassifikation – überlegenes Klassifikationssystem zur Risikostratifizierung von Meningeomen dar, die eine Optimierung der postoperativen Behandlungsstrategie für bis zu 30 % aller Patienten ermöglicht. Insbesondere die Identifizierung von Patienten mit *„unfavorable“* Meningeomen, die von einer postoperativen Bestrahlung profitieren, unterstreicht die klinische Relevanz und den Nutzen des Genexpressionsbiomarkers im postoperativen Management.

## Kommentar

Hinsichtlich des onkologischen Outcomes von Patienten mit Meningeomen nach postoperativer Bestrahlung liegen bis dato die nichtrandomisierten Daten der beiden multizentrischen prospektiven Phase-2-Studien RTOG 0539 [1, 2] und EORTC 22042 [3] vor. Allerdings können diese Studien aufgrund ihres Designs bei fehlendem Observations-/Kontrollarm keine Aussage über den *zusätzlichen* Benefit der postoperativen Bestrahlung treffen, sodass die Indikation zur postoperativen Bestrahlung bei Patienten mit WHO-Grad-2-Meningeomen nach vollständiger Resektion z. T. weiterhin umstritten ist [4]. Um diesen Kontroversen Rechnung zu tragen, werden Patienten mit primären WHO-Grad-2-Meningeomen nach vollständiger Resektion (GTR) in den beiden Phase-3-Studien NRG BN-003 und ROAM/EORTC 1308 zwischen postoperativer Bestrahlung und Observation randomisiert – allerdings ohne Berücksichtigung der neueren molekularen Klassifikationssysteme [5, 6].

Die vorliegende Studie thematisiert zwei klinisch relevante Fragestellungen: (1) den Nutzen der postoperativen Bestrahlung bei ausgewählten Meningeomen sowie (2) die Selektion eines passenden molekularen Biomarkers zur Risikostratifizierung und Optimierung des postoperativen Managements.

1. Hinsichtlich des Nutzens der postoperativen Bestrahlung soll hervorgehoben werden, dass die vorliegende Arbeit bereits in einer vergleichsweise kleinen Kohorte aus *„unfavorable“* WHO-Grad-2-Meningeomen den Benefit der postoperativen Radiotherapie eindrücklich darstellen konnte: Die 5-Jahres-LFFR lag bei 72,5 % bei postoperativ bestrahlten Patienten ($n = 33$) versus 15,6 % nach alleiniger Resektion ($n = 30$). Beachtenswert ist, dass ein „upgrading“ in 20,3 % der primären WHO-Grad-1-Meningeome zu beobachten war, wobei die überwiegende Mehrheit dieser Patienten keine postoperative Bestrahlung erhielt, obwohl diese möglicherweise von zusätzlichem Nutzen gewesen sein könnte.
2. Bereits zuvor wurden in den letzten Jahren mehrere molekulare Klassifikationssysteme entwickelt, welche auf der genomweiten DNA-Methylierung, Kopienzahlvariationen (CNV) sowie chromosomalen Alterationen beruhen [7, 8]. Kürzlich publizierte Arbeiten haben für die DNA-Methylierungs-basierten Klassifikationssysteme gezeigt, dass diese als unabhängiger prognostischer Marker herangezogen werden können, exemplarisch für die EORTC-22042-26042-Studie bei WHO-Grad-2–3-Meningeomen nach postoperativer Bestrahlung mit 60 Gy in 30 Fraktionen [9–11]. Besonders hervorzuheben ist die Anwendbarkeit des Heidelberger DNA-Methylierungs-basierten „classifiers“ für eine molekulare Diagnosestellung bzw. -bestätigung sowie die Identifizierung von neuen seltenen Hirntumorentitäten [12, 13]. Ein wesentlicher Aspekt für eine flächendeckende Anwendung dieser neuen Technologien ist die Verfügbarkeit und Robustheit der präklinischen Prozessierung. Während die Generierung von DNA-Methylierungs-Profilen aus primärem Tumorgewebe selbst nach mehreren Jahren ohne wesentliche qualitative Einbußen realisierbar ist (z. B. *MNP Global Outreach Study of Methylation Classification Tools for CNS Tumors and Sarcomas Programs*), bleibt abzuwarten, inwiefern die Prozessierung der Genexpression aus der biologisch instabileren RNA auch an externen Zentren zuverlässig durchführbar ist.

**Fazit** Molekulare Post-hoc-Analysen der NRG-BN-003- und EORTC-1308-Studien sind notwendig, um den Stellenwert der postoperativen Bestrahlung für molekulare Subgruppen hervorzuheben. Zukünftige *Head-to-head*-Vergleiche zwischen den diversen molekularen Klassifikationssystemen hinsichtlich der Prädiktion des Therapieansprechens sowie die Möglichkeit der praktischen Umsetzung an externen Zentren sind entscheidend für eine flächendeckende Anwendung. Im Zuge dessen besteht gleichermaßen ein dringender Bedarf an radioonkologischen Analysen bzw. Forschungsansätzen bezüglich einer Überarbeitung von Indikationsstellung und Dosierungskonzepten unter Berücksichtigung der neuen molekularen Subgruppen.

*Maximilian Y. Deng, Felix Sahm, Jürgen Debus, Laila König, Heidelberg*

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** M.Y. Deng, F. Sahm, J. Debus und L. König geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**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.

## Literatur

1. Rogers CL, Won M, Vogelbaum MA et al (2020) High-risk Meningioma: Initial Outcomes From NRG Oncology/RTOG 0539. Int J Radiat Oncol Biol Phys 106(4):790–799
2. Rogers L, Zhang P, Vogelbaum MA et al (2018) Intermediate-risk meningioma: initial outcomes from NRG Oncology RTOG 0539. J Neurosurg 129(1):35–47
3. Weber DC, Ares C, Villa S et al (2018) Adjuvant postoperative high-dose radiotherapy for atypical and malignant meningioma: A phase-II parallel non-randomized and observation study (EORTC 22042-26042). Radiother Oncol 128(2):260–265
4. Goldbrunner R, Stavrinou P, Jenkinson MD et al (2021) EANO guideline on the diagnosis and management of meningiomas. Neuro Oncol 23(11):1821–1834
5. Jenkinson MD, Javadpour M, Haylock BJ et al (2015) The ROAM/EORTC-1308 trial: Radiation versus Observation following surgical resection of Atypical Meningioma: study protocol for a randomised controlled trial. Trials 16:519
6. Jenkinson MD, Weber DC, Haylock BJ et al (2014) Radiotherapy versus observation following surgical resection of atypical meningioma (the ROAM trial). Neuro Oncol 16(11):1560–1561
7. Maas SLN, Stichel D, Hielscher T et al (2021) Integrated Molecular-Morphologic Meningioma Classification: A Multicenter Retrospective Analysis, Retrospectively and Prospectively Validated. J Clin Oncol 39(34):3839–3852
8. Nassiri F, Liu J, Patil V et al (2021) A clinically applicable integrative molecular classification of meningiomas. Nature 597(7874):119–125
9. Deng MY, Hinz F, Maas SLN et al (2023) Analysis of recurrence probability following radiotherapy in patients with CNS WHO grade 2 meningioma using integrated molecular-morphologic classification. Neurooncol Adv 5(1):vdad59
10. Deng MY, Maas SLN, Hinz F et al (2023) Efficacy and toxicity of bimodal radiotherapy in WHO grade 2 meningiomas following subtotal resection with carbon ion boost: prospective phase 2 MARCIE trial. Neuro Oncol
11. Maas SLN, Sievers P, Weber DC et al (2023) Independent prognostic impact of DNA methylation class and chromosome 1p loss in WHO grade 2 and 3 meningioma undergoing adjuvant high-dose radiotherapy: comprehensive molecular analysis of EORTC 22042-26042. Acta Neuropathol 146(6):837–840
12. 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(8):1231–1251
13. Paulus W (2018) HEIRECA! The HEIdelberg REvolution of CAncer classification and what it means for neurooncology and neuropathology. Acta Neuropathol 136(2):177–179

**Hinweis des Verlags** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.