

Yanghao Hou
Dr. med.

Classification of papillary glioneuronal Tumor by Morphology, DNA-Methylation profiling, Panel- and RNA-Sequencing

Fach/Einrichtung: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas von Deimling

Der papilläre glioneuronale Tumor ist ein seltener Gehirntumor, der regelmäßig eine große diagnostische Herausforderung darstellt. Einige wenige Studien haben eine *SLC44A1-PRKCA* Fusion in papillären glioneuronalen Tumoren beschrieben.

Das Ziel dieser Studie war es, eine genauere Klassifizierung des papillären glioneuronalen Tumors durch DNA-Methylierungs Analyse, RNA-Sequenzierung und Panel-Sequenzierung zu erreichen.

Eine Serie von 28 Tumoren, die die morphologische Diagnose eines PGNT erhalten hatten, wurde mittels chipbasierter Methylierungsanalyse, Next Generation Panel Sequenzierung und RNA Sequenzierung untersucht. Methylierungsbasiertes t-distributed stochastic neighbor embedding sowie unüberwachte Clusteranalyse zeigten eine bisher unbekannte Methylierungsgruppe, MC PGNT genannt, in 11 der 28 Fälle. Die restlichen 17 histologisch definierten papillären glioneuronalen Tumoren konnten aufgrund ihres Methylierungsprofils anderen Tumorentitäten des Gehirns zugeordnet werden, meist dysembryoplastischen neuroepithelialen Tumoren und hemisphärischen pilozytischen Astrozytomen. Alle für die RNA-Sequenzierung verfügbaren Tumoren in der Methylierungsklasse papillärer glioneuronaler Tumoren zeigten eine Fusion mit Einbeziehung des *PRKCA* Gens: die kanonische *SLC44A1-PRKCA* Fusion wurde in 8/8 Fällen beobachtet, ein Fall zeigte eine *NOTCH1-PRKCA* Fusion. Im Gegensatz dazu wies keiner der Tumore in anderen Methylierungsklassen eine Fusion mit dem Partner *PRKCA* auf. Die Serie von 28 Tumoren wurde nachträglich um drei weitere Fälle erweitert, welche alle das typische MC PGNT Methylierungsprofil aufwiesen. Alle drei Tumoren beinhalteten eine *SLC44A1-PRKCA* fusion.

In dieser Studie wurde eine hohe Fehlklassifikationsrate von über 50% bei der histologischen Diagnose von PGNTs festgestellt. Es wurde die unveränderliche Koinzidenz eines spezifischen Methylierungsprofils und einer Fusion mit *PRKCA* als einem Partner in papillären glioneuronalen Tumoren beschrieben. Dies deutet darauf hin, dass sowohl das Methylierungsprofil als auch die *PRKCA* Fusionen für einen papillären glioneuronalen Tumor hochgradig diagnostisch sind. Die Integration einer dieser beiden molekularen Untersuchungen sollte in die Routinediagnostik eingeführt werden, um die Präzision der Diagnose PGNT zu erhöhen.