

Miguel Angel Tejada Neyra
Dr. med.

Voxelbasiertes radiogenomisches Mapping von Tumorlokalisationen und molekularen Schlüsselmutationen bei Patienten mit Gliomen

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Vollmuth, MBA

Trotz fortwährender Bemühungen zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie von Gliomen, den häufigsten primären Hirntumoren, sind das mediane Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben insbesondere höhergradiger Gliome nach wie vor sehr eingeschränkt. Ein Grund dafür liegt unter anderem in der mangelnden Kenntnis über die Prozesse, die zur Tumorentstehung und -progression führen. Die Vertiefung unseres Verständnisses über die Ursprungszelle bei Gliomen stellt eine vielversprechende Strategie dar, um dieses Problem anzugehen. Hierdurch wäre es möglich, personalisierte und effektivere diagnostische sowie auch therapeutische Ansätze zu entwickeln. Als Folge könnte die Prognose von Gliompatienten maßgeblich beeinflusst werden. In diesem Zusammenhang deutet zunehmende Evidenz darauf hin, dass unterschiedliche genetische und/oder epigenetische Schlüsselalterationen bei Gliomen eine unterschiedliche Tumorlokalisationsprädisposition aufweisen. Auf der Basis dieser Evidenz wird die Hypothese aufgestellt, dass die Lokalisationsprädisposition eines Glioms ihre Ursprungszelle widerspiegeln könnte.

In der vorliegenden Promotionsarbeit wird die anatomische Tumorlokalisation bei Patienten mit einem erstmals diagnostizierten Glioblastom WHO Grad IV (n = 239) oder einem niedriggradigen Gliom WHO Grad I-III (n = 134) in Bezug auf deren tumoreigene molekulare Alterationen näher untersucht. Dabei wird folgende Kernfragestellung definiert:

Existiert eine statistisch signifikante Assoziation zwischen anatomischen Hirnregionen und molekularen Schlüsselalterationen?

Als methodischer Ansatz wurde im ersten Schritt die quantitative Tumorlokalisationsinformation aus den MRT-Datensätzen der einzelnen Patienten extrahiert und in einen gemeinsamen stereotaktischen Raum überführt. Für die topographische Zuordnung der Schlüsselalteration wurde zunächst VLSM gewählt. Bei Letzterem handelt es sich um ein nicht-invasives Mappingwerkzeug, das über ein hohes räumlich lokalisierendes sowie räumlich diskriminierendes Inferenzvermögen verfügt und eine robuste statistische Analyse der Tumorlokalisation auf einer einzelnen Voxelzebene durchführt (Voxel-basierter t-Test und Permutationstests für den multiplen Vergleich).

Bei den Glioblastom Patienten wurden dabei jeweils 17 unterschiedliche molekulare Schlüsselalterationen einzeln und unabhängig voneinander erprobt. Zu diesen zählen einzelne epigenetische Alterationen wie die Methylierung des MGMT-Promotors oder die Methylierungssubklassen wie RTK I, RTK II oder Mesenchymal. Außerdem auch genetische Alterationen wie die Mutation des IDH1/2-Gens sowie diverse Kopienzahlvariationen. Hierunter fallen erstens die Amplifikation folgender Gene: EGFR, PDGFRA, MDM2, CDK4, MYCN, CDK6 MET. Zweitens der Verlust nachfolgend aufgeführter Gene: PTEN, TP53 und RB1, CDKN2A und NF1. Drittens der Funktionszugewinn (engl.: gain of function) des TERT- sowie CCND2-Gens. Weiterhin wurden bei den Patienten mit einem niedriggradigen Gliom

(WHO Grad I-III) zwei molekulare Schlüsselalterationen erprobt, nämlich die Mutation des IDH1/2-Gens (IDH 1-Codon R132 und IDH 2-Codon R172) und die kombinierte Deletion der Chromosomenarme 1p und 19q (im Folgenden als Codeletion 1p/19q bezeichnet).

Schließlich wurde die räumliche Kongruenz zwischen den Hirnregionen, die eine Tumorprädisposition aufwiesen und den einzelnen Tumoren untersucht.

Das Hauptergebnis der vorliegenden Promotionsarbeit ist die Identifikation einer umschriebenen Hirnregion im Frontallappen mit einer signifikanten Prädisposition für das Auftreten IDH-mutierter Gliome. Die von VLSM identifizierte Hirnregion (VLSM-Voxelcluster) grenzt an der rostralen Wand der Seitenventrikelvorderhörner sowie am Balkenknie an. Diese Region ist sowohl für die GBM- als auch für die NGG-Kohorte übereinstimmig und somit unabhängig vom WHO-Malignitätsgrad. Die Kongruenzanalyse zwischen dem VLSM-Voxelcluster und den einzelnen Tumoren zeigt, dass IDH-mutierte Tumore signifikant häufiger innerhalb des VLSM-Voxelclusters vorliegen, im Vergleich zu IDH-Wildtyp-Gliomen. Eine signifikante Tumorprädisposition kann für keine weitere molekulare Alteration – weder aus der GBM- noch aus der NGG-Kohorte – identifiziert werden. Auch die VLSM-Analysen auf der Basis der zusätzlichen Maskenkombinationen ergeben keine weitere signifikante Tumorlokalisationsprädisposition.

Die Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit unterstreichen die Relevanz der IDH-Mutation sowohl für niedrig- als auch für hochgradige Gliome. Diese Erkenntnisse unterstützen jene diverser früherer molekulargenetischer und tier-experimenteller Studien, die darauf hindeuten, dass IDH-mutierte und IDH-Wildtyp-Gliome zwei unterschiedliche Tumorentitäten darstellen, die wahrscheinlich aus zwei unterschiedlichen Ursprungszellen entstehen. Insbesondere wird die Theorie untermauert, dass die Hirnregion entlang der rostralen Wand der Seitenventrikelvorderhörner sowie rostral des Balkenknie die mögliche Nische der Ursprungszelle IDH-mutierter Gliome darstellt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Promotionsarbeit stehen dennoch im Einklang mit früheren experimentellen und molekularen Studien, die darauf hindeuten, dass die oben erwähnten Mutationen keine tumorentstehenden Ereignisse darstellen.

Diese Evidenz könnte als Ansatzpunkt zukünftiger Studien zur Entwicklung personalisierter therapeutischer Konzepte für IDH-mutierte Gliome dienen. Lokalisationspezifische Behandlungskonzepte, wie exemplarisch durch die dezidierte Radiotherapie dieser Region, stellen hierzu eine realistische Option dar.