

Sebastian Schefzyk

Dr. med.

Ein molekulargenetisches Klassifikationsmodell für Meningeome

Fach: Pathologie

Doktorvater: Prof. Dr. Dr. med. Felix Sahm

Die Fragestellung dieser Arbeit bezieht sich auf die Nutzung molekulargenetischer Parameter zur Klassifikation und Risikostratifikation von Meningeomen. Die Grundhypothese ist, dass ein auf molekulargenetischen Parametern aufgebautes Klassifikationsmodell der traditionellen histopathologischen Betrachtung nach der WHO-Klassifikation von 2016 überlegen ist. Als Zielparameter für Überlegenheit dient der integrierte Brier-Score im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben der Patienten.

Die Entwicklung dieses molekulargenetischen Modells basiert auf einer multizentrischen Kohorte von 497 in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Meningeomen. Für alle Fälle wurde ein Methylierungsprofil mit der Illumina 450k BeadChip Methode sowie eine darauf basierende Darstellung der individuellen Copy-Number-Profile erstellt. Eine hierarchische Clusterung der Methylierungsprofile ergibt sechs unterschiedliche Methylierungsgruppen, welche mit jeweils distinkten Copy-Number-Profilen einhergehen.

Für 303 Fälle konnte eine Panelsequenzierung von 55 Genen auf der Illumina NextSeq 500 Plattform durchgeführt werden. Dabei zeigt sich eine Assoziation des Auftretens von bestimmten Mutationen in einzelnen Methylierungsgruppen, jedoch keine ausschließliche Gruppenzuordnung.

Die Risikostratifikation wird daher alleine auf Basis der Methylierungsgruppen vorgenommen. Für 228 Fälle kann mit der Kaplan-Meier-Methode die Überlebensfunktion für das progressionsfreie Überleben geschätzt werden. Anhand der klinischen Verläufe können die 6 Methylierungsgruppen in eine benigne, eine intermediäre und eine maligne Methylierungsklasse zusammengefasst werden. Diese drei Klassen zeigen gegenüber der WHO-Klassifikation eine trennschärfere Diskrimination im Hinblick auf einen Krankheitsprogress und anhand des integrierten Brier-Scores eine statistisch signifikant bessere Prognosegüte (p-Wert <0,05).

Zur Validierung der Ergebnisse erfolgt die Ermittlung der Methylierungsprofile mit der Illumina 850k EPIC Methode in einer monozentrischen Kohorte mit 140 ebenfalls in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Meningeomen. Dabei ergeben sich die analogen Methylierungsklassen. In den Kaplan-Meier-Überlebensfunktionen zeigt sich ebenfalls eine trennschärfere Diskrimination im Hinblick auf einen Krankheitsprogress und das krankheitsspezifische Gesamtüberleben im Vergleich zur WHO-Klassifikation. Anhand des integrierten Brier-Scores ergibt sich ein numerischer Vorteil für die Methylierungsklassen, aber keine statistisch signifikant bessere Prognosegüte (p-Wert = 0,09). Die geringe Fallzahl in der Validierungskohorte ist dabei zu berücksichtigen.

Die Ergebnisse zeigen, dass molekulargenetische Parameter in der Diagnostik gegenüber der Histopathologie eine bessere Risikostratifikation ermöglichen können. Gleichzeitig sind die entsprechenden Verfahren besser zu standardisieren und bieten damit ein höheres Maß an Objektivität, auch wenn die Limitationen der ausschließlich retrospektiven Datenanalyse und der geringen Fallzahl klinischer Verlaufsdaten zu berücksichtigen sind.

Neben den Methylierungsklassen zeigen auch bestimmte Mutationen, wie das Vorliegen einer TERT-Promotermutation, eine hohe klinische Relevanz für den Krankheitsverlauf. Diese Zusatzinformation ist weder in Methylierungsklassen noch in der Histopathologie abgebildet. Mutationen können darüber hinaus als Angriffspunkt für in der klinischen Entwicklung befindliche Systemtherapeutika und damit als Biomarker für eine Therapieeignung der Patienten dienen.

Zukünftige Forschungsprojekte sollten deshalb ein stärker integratives Konzept verschiedener molekulargenetischer und histopathologischer Parameter zur Risikostratifikation verfolgen. Dabei jedoch gleichzeitig die zusätzliche diagnostische Komplexität dem klinischen Mehrwert für die einzelnen Patientengruppen gegenüberstellen. Zusätzlich sollten gleichzeitig Möglichkeiten für alternative und weniger invasive diagnostische Probenentnahmen im Sinne einer Liquid Biopsie untersucht werden.