

Henri Bogumil

Dr. med.

Glioneuronaler Tumor mit *ATRX*-Alteration, Kinase-Fusion und anaplastischen Merkmalen (GTAKA) – Charakterisierung einer epigenetisch distinkten Gruppe von ZNS-Tumoren.

Fach/Einrichtung: Pathologie

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

Glioneuronale und neuronale Tumoren sind eine heterogene Gruppe von Neoplasien des zentralen Nervensystems. Dennoch gibt es zahlreiche klinische wie histologische Überschneidungen, welche die exakte Diagnosestellung erschweren können. Zur Unterscheidung sind neben der konventionellen Histologie oftmals molekulare Analysen notwendig. Insbesondere die DNA-Methylierungsanalyse hat sich in den letzten Jahren bei der Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems als hilfreich erwiesen. Neben der Klassifikation und Subklassifikation bekannter Tumoren, konnten auf Basis von DNA-Methylierungsprofilen bislang unbeschriebene Tumortypen identifiziert und charakterisiert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Gruppe von Tumoren untersucht ($n = 20$), welche sich in einer experimentellen „*t-distributed stochastic neighbor embedding*“-Analyse von über 100.000 DNA-Methylierungsprofilen separat von bereits bekannten Methylierungsklassen zusammenlagerte. Die einzelnen Tumoren wurden mittels Histologie, Immunhistochemie sowie Next-Generation DNA- und RNA-Sequenzierung aufgearbeitet. Zudem wurden klinische Daten gesammelt und ausgewertet.

Die Untersuchungen zeigten glioneuronale Tumoren mit isomorphen, runden und oftmals kondensierten Zellkernen. Auffällig waren anaplastische Merkmale wie mikrovaskuläre Proliferationen (95%), eine hohe mitotische Aktivität (im Durchschnitt 3.9 Mitosen/mm²) und teils Nekrosen (32%). In allen untersuchten Fällen fand sich eine *ATRX*-Alteration (Mutation und/oder nukleärer Expressionsverlust) sowie eine relevante Genfusion mit Beteiligung von Rezeptor-Tyrosinkinasen. 69% der Fusionen involvierten *NTRK1-3*. Die Tumoren betrafen

meist junge Patient*innen mit einem medianen Alter von 19 Jahren. 80% der Tumoren traten supratentoriell auf. Die Überlebenszeitdaten weisen auf ein aggressiveres biologisches Verhalten im Vergleich zu anderen glioneuronalen Tumoren hin. Dazu passen der Nachweis von *CDKN2A/B*-Deletionen (55%) sowie die anaplastischen histologischen Merkmale, wenngleich eine zuverlässige Einschätzung des biologischen Verhaltens anhand der wenigen Fälle noch nicht vorgenommen werden kann. Auf der Grundlage des histologischen und molekularen Profils wird der vorläufige Name „Glioneuronaler Tumor mit *ATRX*-Alteration, Kinase-Fusion und anaplastischen Merkmalen (GTAKA)“ vorgeschlagen. Die detektierten Rezeptortyrosinkinase-Fusionen sind potentielle Angriffspunkte einer zielgerichteten medikamentösen Therapie.