

Emily Cecilia Hardin

Dr. med.

LOGGIC (Low Grade Glioma in Children) Core BioClinical Data Bank: Molecular diagnostics in pediatric low-grade glioma

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Cornelis M. van Tilburg, PhD

Die internationale, multizentrische Studie LOGGIC (Low Grade Glioma in Children) Core BioClinical Data Bank (LOGGIC Core) soll das Verständnis der Tumorbilogie pädiatrischer Patienten mit niedriggradigen Gliomen (LGG) erweitern, molekulare Subgruppen der Tumoren mit klinischem Outcome korrelieren, sowie klinische und molekulare Daten für die Teilnahme an interventionellen Phase I-III Studien des LOGGIC-Programms bereitstellen. Sie dient seit April 2019 der Langzeit-Nachverfolgung pädiatrischer LGG-Patienten über deren gesamten Krankheitsverlauf. Bislang basierte die routinemäßige Diagnostik maßgeblich auf histopathologischen, immunhistochemischen und molekularen Grundanalysen. Es stellte sich die Frage, inwiefern die flächendeckende Durchführung von RNA-Sequenzierung an Fresh Frozen (FrFr) Tumorgewebe zur Identifizierung zugrundeliegender genetischer Alterationen die diagnostische Genauigkeit verbessert und die zusätzlich gewonnenen molekularen Daten einen Mehrwert in Bezug auf die individuelle Therapie eines Patienten liefern.

Es erfolgte der Aufbau eines internationalen molekularen und klinischen Registers. Die hier vorgestellte erste Analyse umfasste alle von April 2019 bis Februar 2021 deutschlandweit in LOGGIC Core eingeschlossenen Patienten zwischen 0 und 21 Jahren, für die nach Biopsie bzw. operativem Eingriff FrFr-Tumorgewebe zur umfassenden molekularen Diagnostik einschließlich RNA-Sequenzierung zur Verfügung stand. Die erforderliche logistische und analytische Pipeline wurde etabliert. Diese beinhaltete die primäre und referenzielle histopathologische Beurteilung, Immunhistochemie, DNA Methylierungsanalyse, Genpanel-Sequenzierung sowie RNA-Sequenzierung von FrFr-Gewebe.

Von den 379 über den Zeitraum der ersten beiden Studienjahre eingeschlossenen Patienten war von 178 Fällen FrFr-Gewebe verfügbar. Nach dreistufiger Qualitätskontrolle konnte anhand dieses Materials in 125 Fällen eine RNA-Sequenzierung durchgeführt werden. Für den Ausschluss der übrigen 53 Gewebeproben waren unter anderem geringe RNA-Konzentrationen und mangelnde histologische Nachweisbarkeit von Tumorzellen verantwortlich. Neben den erwarteten Alterationen des MAPK-Signalwegs (überwiegend *BRAF*- und *FGFR*-Veränderungen) konnten in 13% der Fälle (n=16) auch seltene Genfusionen (u.a. *TPM3:NTRK1*, *EWSR1:VGLL1*, *GOPC:ROS1*, *SH3PXD2A:HTRA1*, *PDGFβ:LRP1*)

nachgewiesen werden. Die flächendeckende Umsetzung der RNA-Sequenzierung lieferte in 92% aller analysierten Tumorproben (in 115 von 125 Fällen) erfolgreich die zugrundeliegende genetische Alteration. In n=27 Fällen (22%) wurde durch RNA-Sequenzierung eine Treiberalteration festgestellt, die mit den bislang routinemäßig eingesetzten diagnostischen Methoden nicht erkannt wurden. Für 22 dieser 27 Genalterationen (81%) standen mögliche zielgerichtete Therapieoptionen zur Verfügung, welche einen potenziellen Einschluss in Studien mit zielgerichteten Therapien ermöglichen bzw. neue Behandlungsoptionen darstellen. Auf diese Weise ließ sich die Rate der Erkennung von Treiberalterationen von 75% auf 97% erhöhen (Steigerung um 29%). Darüber hinaus wurden *FGFR1* interne Tandemduplikationen (n=6) unter Verwendung der aktuellen bioinformatischen Pipelines nur mittels RNA-Sequenzierung detektiert, was zu einer Änderung der Analyseprotokolle für zukünftige Fälle führte, um auch mittels Genpanel-Sequenzierung eine verlässliche Detektion von internen Tandemduplikationen zu erzielen.

Das hier vorgelegte wissenschaftliche Projekt konnte die verlässliche Durchführbarkeit von RNA-Sequenzierung anhand FrFr-Gewebes in einer großen Mehrzahl der analysierten Fälle bestätigen. Die im Rahmen des internationalen Registers LOGGIC Core etablierte Ergänzung der bisher eingesetzten histopathologischen und molekularen Diagnostik um zusätzliche RNA-Sequenzierungsanalysen deckte klinisch relevante Targets einschließlich seltener Genfusionen auf. Durch Verbesserung der diagnostischen Präzision und einen möglichen Zugang zu zielgerichteten Therapiestudien zeigt sich ein klinischer Mehrwert für Kinder und Jugendliche mit LGG. Auf diese Weise wird ein neuer, hochmoderner Standard für die molekulare Diagnostik von LGG mit RNA-Sequenzierung als Teil der Routinediagnostik in allen pädiatrischen LGG-Fällen definiert. Neben der internationalen Erweiterung von LOGGIC Core soll es damit zukünftig auch möglich sein, neue zielgerichtete Therapien (u.a. MEKi, (B)RAF*i*, ERKi, NTRKi der 1. und 2. Generation, FGFR*i*, ALKi, ROS*i*) im Rahmen von Studien oder als zugelassene Arzneimittel in Deutschland für Patienten zugänglich zu machen.