

Wandel in der neuroonkologischen Tumordiagnostik?

DNA-Methylomanalyse: Stellenwert im klinischen Alltag

Dr. med. Silvia Hofer

Medizinische Onkologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern



Silvia Hofer

Die Charakterisierung von Tumor-DNA-Methylierungsprofilen hat sich in den letzten Jahren zu einer komplexeren diagnostischen Methode entwickelt. Bisher findet diese Methode vor allem auf dem Gebiet der primären Hirntumoren Anwendung, wird aber inzwischen auch bei anderen Tumorentitäten und Hirnmetastasen evaluiert.

Wie auch Hench und Kollegen in ihrem Artikel in der aktuellen Ausgabe des *Swiss Medical Forum* [1] darlegen, besteht das zugrunde liegende Konzept darin, dass die zelluläre Ausdifferenzierung undifferenzierter Stammzellen abhängig ist von einem entsprechenden Genexpressions-Programm, das epigenetisch kontrolliert wird. Die DNA-Methylierung ist die methodisch am einfachsten bestimmbare epigenetische Veränderung. Durch chemische Modifikation an der DNA-Base Cytosin wird mittels Übertragung von Methylgruppen durch DNA-Methyltransferasen respektive durch Modifikation von Histonproteinen (Azetylierung, Methylierung) der Zugang von DNA-Abschnitten für Transkriptionsfaktoren reguliert und damit die Aktivität dort kodierender Gene kontrolliert. Das Grundgerüst der Nukleobase Cytosin bleibt dabei erhalten, womit die DNA-Methylierung keine genetische Mutation, sondern eine Modifikation darstellt. Im Falle einer Tumorerkrankung kann die Tumor-DNA-Methylierung Rückschlüsse auf die Tumorsprungszelle («cell of origin») zulassen oder auch somatisch erworbene Änderungen der DNA-Methylierung anzeigen. Die Signatur einer DNA-Methylierung bleibt erstaunlich stabil im Krankheitsverlauf.

Zurzeit wird der DNA-Methylom-Classifier für primäre Hirntumoren an verschiedenen Instituten angeboten. Der hauptsächliche Erkenntniszuwachs für den Kliniker findet sich dort, wo eine exakte Zuordnung des Tumors trotz integrativer Diagnostik histopathologisch und mit standardmässig untersuchten molekularen Markern (*IDH1/2mut*, *MGMT* Promotor-Methylierung, *LOH 1p19q*, *TERTmut*) nicht möglich ist. Auch bei der Differenzialdiagnose von Neoplasien gegenüber nicht-neoplastischen Prozessen (reaktive oder degenerative Pathologien) im Gehirn kann die Methode hilfreich

sein. Am neuroonkologischen Tumorboard wird deshalb die Indikation für die computerbasierte und damit untersucherunabhängige Tumoranalyse bei unklaren Fällen nach Absprache mit dem Neuropathologen gestellt.

Mit weltweit zunehmender Zahl von untersuchten Tumorproben verfeinert sich dieses «machine learning»-Werkzeug fortlaufend durch die in den Algorithmen eingespeisten molekularen Daten. Für jede Analyse wird Tumor-DNA aus paraffineingebettetem oder Frischgewebe isoliert. Das Resultat des Methylierungsprofils wird als «Tumorklassifikations-Gruppe» angegeben, inzwischen sind das für die hirneigenen Tumoren über 90 Entitäten. Davon entsprechen gerade 29 einer von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definierten Hirntumorklasse und weitere 29 der einer WHO-Subklasse. Interessanterweise gruppiert der Computer teilweise Hirntumoren neu und unabhängig von der bisherigen WHO-Klassifikation. Man rechnet in der Hirntumordiagnostik mit zirka 12% relevanter Diagnoseänderungen im Vergleich zur konventionellen pathologischen Diagnostik. Die Rohdaten ermöglichen überdies Angaben zum chromosomalen Kopienzahlprofil («copy number variation» [CNV]). Hohe CNV weisen auf einen Zugewinn von genetischem Material (z.B. Gen-Amplifikation), niedrige CNV auf einen entsprechenden Verlust (z.B. Deletion) hin. Diese CNV können prädiktive Hinweise auf zielgerichteten Therapien geben.

Als Limitation der Methode wird von den Anbietern eine Fehlerrate der Maschine von 1% durch Kreuzvalidierungsanalysen angegeben. In der diagnostischen Praxis können Resultate durch signifikante Beimischungen nichtneoplastischer Zellen «verfälscht» werden, und für den Kliniker spielt die aktuelle Dauer bis zum Erhalt einer definitiven Diagnose von ein bis drei Wochen eine Rolle. Gemäss eigener Erfahrung ist der Einsatz der Methylierungsanalyse bei seltenen Histologien bisher nicht immer weiterführend gewesen, was in Zukunft mit grösser werdendem Datensatz eher seltener vorkommen mag. Ein «next generation sequencing» (NGS) bleibt in der Diagnostik deshalb weiter wichtig, um molekulare Alterationen zu identi-

fizieren, die unterhalb der Detektierungsschwelle der Methylierungsanalyse liegen.

Der Vorteil der computerbasierten Methode liegt eindeutig in einem von individuellen Interpretationen unabhängigen Klassifikationssystem, das erlaubt, zusätzliche Entitäten zu definieren, diese zukünftig in eine neue WHO-Klassifikation aufzunehmen und bezüglich therapeutischer Konsequenzen zu studieren.

Insgesamt bleiben aber die allermeisten primären Hirntumoren heutzutage von erfahrenen Neuropathologen bestens erkannt und es ergeben sich in der Primärtherapie kaum unmittelbare therapeutische Konsequenzen, sodass das neue Werkzeug nicht routinemässig, son-

dern bei unklaren Histologien eingesetzt werden soll. Der Stellenwert der Methode für andere Tumoren oder Metastasen wird zurzeit im Rahmen von Forschungsprojekten evaluiert und validiert.

Wie bei allen computerbasierten Methoden werden die Kosten mit der Zeit ab und die Expertise bei der Interpretation der Resultate (z.B. Schwellenwerte) zunehmen.

Disclosure statement

Die Autorin hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Hench J, Tolnay M, Frank S. Die DNA-Methylomanalyse. Swiss Med Forum. 2020;20(9–10):150–154.

Korrespondenz:

Dr. med. Silvia Hofer
Leitende Ärztin
Medizinische Onkologie
Luzerner Kantonsspital
Spitalstrasse
CH-6000 Luzern 16
silvia.hofer[at]usz.ch